Aus dem Institut für Arbeitsmedizin
der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. phil. G. Jansen

Die Erkrankungen der ableitenden Harnwege durch aromatische Amine aus der Sicht des Gewerbearztes

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Johannes Karwaß

1 9 8 0

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536504_0017

Aus dem Institut für Arbeitsmedizin
der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. phil. G. Jansen

Die Erkrankungen der ableitenden Harnwege durch aromatische Amine aus der Sicht des Gewerbearztes

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Johannes Karwaß

1 9 8 0

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
gez.Prof.Dr.Straßburg

I.Berichterstatter
gez.Prof.Dr.Dr.Jansen

II.Berichterstatter
gez.Prof.Dr.Diller

Meinem Sohn

Inhaltsverzeichnis

I. Teil: Allgemeine Aspekte	Seite
1. Geschichtliches	4
2. Ätiologie	9
3. Über den Mechanismus der durch aromatische Amine bedingten Karzinogenese	11
4. Quantitative Aspekte der chemischen Karzinogenese	29
5. Zur Frage der Lokalisation der Aminotumoren Tierexperimentelle Erfahrungen und Stoffwechselstudien	33
6. Außerberufliche Noxen und Neubildungen der ableitenden Harnwege	41
7. Latenz- und Expositionszeit	44
8. Eintrittspforten, Symptomatologie und Krankheitsverlauf	47
9. Pathologische Anatomie, Histologie, klinische Klassifikation der Tumoren	50
10. Diagnostik, Therapie, Prognose	54
II. Teil: Versicherungsrechtliches	
1. Die beruflich bedingten Erkrankungen der ableitenden Harnwege durch aromatische Amine im Versicherungsrecht - Rechtliche Grundlagen	57
2. Spezielle versicherungsrechtliche Aspekte: Das Problem der Mehrfachtumoren	71
III. Arbeitsmedizinischer Teil:	
1. Herstellung, Anwendung und Auftreten kanzerogener aromatischer Amine	76
2. durch kanzerogene aromatische Amine beruflich gefährdeter Personenkreis	96

Seite

3. Prophylaxe in den Aminobetrieben 98
   a) Allgemeine hygienisch-technische Schutzmaßnahmen in den Betrieben
   b) Persönliche Arbeitsschutzmaßnahmen
   c) Einstellungs- und Überwachungsuntersuchungen Beurteilung der Untersuchungsbefunde, Einsatzfähigkeit

IV. Teil: Die Erkrankungen der ableitenden Harnwege durch aromatische Amine in Nordrhein von 1937 bis 1979

1. Der Aufsichtsbezirk des Staatlichen Gewerbearztes für Nordrhein 108
2. Auswertung der Unterlagen des Staatlichen Gewerbearztes für den Aufsichtsbezirk Nordrhein 109
   a) Häufigkeit und Aufgliederung nach Jahren
   b) Diagnose
   c) Morbidität in den einzelnen Berufsgruppen
   d) Alter und Morbidität
   e) Mortalität
   f) Expositionszeit
   g) Latenzzeit

V. Diskussion 124

VI. Zusammenfassung 134

VII. Literaturverzeichnis 136

VIII. Anhang Fall 1 - 266

Verlauf der einzelnen Erkrankungen in Nordrhein von 1937 bis 1979

I. Teil, Allgemeine Aspekte

1. Geschichtliches

Neubildungen der Harnwege infolge der Einwirkung verschiedener aromatischer Amino-, Nitro- und Azoverbindungen stellen aus verschiedenen Gründen eine Besonderheit in der Gesichte der umwelt- und berufsbedingten Krebse dar.

Im Gegensatz zu dem durch Teer und Arsen hervorgerufenen Hautkrebs, der Ausdruck einer Noxe ist, der der Mensch schon seit etlichen Jahrhunderten ausgesetzt war, stellen die berufsbedingten Krebse im Zusammenhang mit der Herstellung von Kohle-Teer-Farbstoffen oder Anilinfarben erstmalig eine maligne Tumorerkrankung beim Menschen durch Produkte der modernen industriellen chemischen Synthese dar. Es handelt sich demnach um Erkrankungen durch völlig neue und nie vorher dagewesene, vom Menschen hergestellte Substanzen, die den Anfang einer immer größer werdenden Liste von karzinogen wirkenden Chemikalien füllen, die uns die moderne Chemie beschert.

Über das Auftreten von Blasenkrebsen bei 4 von insgesamt 45 Arbeitern in einer Fuchsinfabrik berichtete erstmalig REHN 1895 auf dem Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie.

Dem von REHN vermuteten Zusammenhang zwischen beruflicher Tätigkeit und Erkrankung widersprach der Fabrikarzt der Höchst-Farbwerke GRANDHOMME, der ausführte, daß in der gleichen Zeit, aus der die von REHN angeführten Erkrankungen stammen, (1893 - 1895) 493 in der gleichen Art und Weise exponierte Arbeitnehmer gesund blieben.

Bei 4000 Arbeitern aus anderen Fabriken, die auch Anilindämpfen ausgesetzt gewesen waren, sei kein Fall von Blasengeschwülsten bekannt geworden.

Andererseits hatte GRANDHOMME bereits 1877 darüber berichtet, daß Arbeiter,die in der Produktion von Anilinfarben tätig waren, nicht selten an Hämaturie und Miktionsbeschwerden litten. Es war demnach unzweifelhaft, daß aromatische Amine eine Reizung der Harnwege bewirken können. Eine kanzerogene Wirkung wurde jedoch anfänglich bestritten.

Die anfängliche Diskrepanz in den Auffassungen ist einerseits dadurch zu erklären, daß Aminotumoren der ableitenden Harnwege eine verhältnismäßig lange Latenzzeit zwischen Exposition und Erkrankung haben, andererseits aber auch durch verschiedene Umstände, die der exakten Erfassung solcher Fälle entgegenstanden. Schon REHN wies 1905 auf die Tatsache hin, daß Fälle von Blasentumoren nur in 7 von den 18 Betrieben festgestellt wurden, die in Deutschland aromatische Amine herstellten. REHN erklärte diese Diskrepanz damit, daß in Betrieben, in denen keine Aminotumoren festgestellt wurden, die Beschäftigten auch nicht in dieser Richtung ärztlich untersucht wurden.

20 Jahre später wies OPPENHEIMER darauf hin, daß die in der Farbenindustrie praktizierte Methode der Behandlung an solchen Erkrankungen leidender Mitarbeiter durch Betriebsärzte in betriebseigenen Krankenhäusern ein Grund für das nicht Publikwerden solcher Fälle sein könnte. Die Blasengeschwülste bei den Beschäftigten in der Farbenindustrie weckten jedoch zunehmende Aufmerksamkeit.

Auf dem Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie im Jahre 1904 berichtete REHN bereits über 20 neue Fälle. Im Jahre 1906 waren es schon 33 Erkrankungen aus 7 Fabriken der Rheinischen Farbenindustrie. Anfang der 30er Jahre berichtete BÜTTNER von insgesamt 300 Fällen von Blasentumoren bei den in der Farbstoffindustrie Tätigen.

Die große Zahl der in Deutschland festgestellten Erkrankungen ist damit zu erklären, daß nach Aufnahme der Farbstoffproduktion in den 60er Jahren des 19. Jahrhunderts bis zum Ausbruch des Ersten Weltkrieges rund 80% der Weltproduktion an Farbstoffen von der deutschen Industrie betritten wurde.Nach und nach wurden mit der Aufnahme der Farbenproduktion in anderen Ländern auch dort Fälle dieser Erkrankungen bekannt.

Die folgende Tabelle nach HUEPER und WEICHARDT zeigt die Entdeckungsgeschichte der Aminotumoren in verschiedenen Ländern:

Land	Beginn der industriellen Farbstoffherst.	Erstbericht über das Auftreten von Blasengeschwülsten	Autor	Zahl der Fälle bis 1950
Deutschland	nach 1860	1895	Rehn	ca 350
Schweiz	nach 1860	1905	Schedler	ca 150
Gr.Britannien	nach 1860	1918	Ross	ca 300
Rußland	um 1926	1926	Rosenbaum und Gottlieb	13
Österreich		1926	Schüller	2
Ver. Staaten	1917	1934	Ferguson u.Mitarb.	250
Italien	1919	1936	di Maio	90
Japan	1925	1940	Sagayo und Kinoshita	7
Frankreich	1920	1946	Billiard-Duchesne	41
Polen		1957	Chwat	
Tschechoslowakei		1961	Hurt u. Mitarb.	
Indien		1962	Loco-Mendoca	

Tab. 1

Die ersten gesicherten experimentellen Aminotumoren bei Tieren wurden von HUEPER und WOLF 1937 und von HUEPER, WILEY und WOLF 1938 bei 16 Hündinnen, denen handelsübliches Beta-Naphthylamin in der Dosis 300-450 mg täglich erst subkutan und später oral über einen Zeitraum von 20-32 Monaten verabfolgt wurde, hervorgerufen.

Anilin (Phenylamin, Aminobenzol $C_6H_5NH_2$), das die Basis für die Farbstoffindustrie bildet, wurde 1826 von UNVERDORBEN bei der Kalkdestillation von Indigo entdeckt und von ihm als "Krystallin" bezeichnet. 1843 wurde von A.W.HOFMANN die Identität dieses Stoffes mit dem "Kyanol" von RUNGE (1834), dem "Anilin" FRITZSCHEs (1841) und dem "Benzidan" von ZININ (1841) festgestellt, wobei sich letztlich die FRITZSCHE-Bezeichnung "Anilin" (aus dem Portugiesischen "anil" = Indigo) durchsetzte.Die 1854von BÊCHAMP beschriebene Methode der Darstellung von Anilin durch Reduktion von Nitrobenzol mit Eisenspänen in Gegenwart von verdünnten Säuren wurde von PERKIN 1857 zu einem technischen Verfahren entwickelt, das bis 1925 ausschließlich der Anilinproduktion diente und damit die Grundlagen der Entwicklung für die Farbenindustrie schuf.

Anilin ist Ausgangsmaterial bei der Synthese vieler Teerfarbstoffe und Arzneimittel. Große Mengen von Anilin werden als Vorprodukt für die Herstellung von MDI (4,4'-Diisocyanatdiphenylenmethan), das eine wichtige Ausgangskomponente für die Polyurethanchemie darstellt, als Alterungsschutzmittel und Vulkanisationsbeschleuniger in der Kautschukproduktion und zur Herstellung von Fotochemikalien (Hydrochinon) usw. benötigt.Der steigende Bedarf an Anilin führte zu einer Vielfalt von Herstellungsverfahren, von denen das wichtigste großtechnische Produktionsverfahren die Hydrierung des Nitro-

benzols in der Gasphase darstellt. Der erste synthetische Anilinfarbstoff,Mauverin,(Perkins Mauve, Perkinviolett), wurde im Jahre 1856 von dem 18jährigen englischen Studenten PERKIN in HOFMAN's Laboratorium bei der Oxydation von unreinem Anilin mit Dichromat entdeckt. Dieses Produkt war uneinheitlich. Es enthielt als Hauptbestandteil N-Phenylphenosafranin.

Der ursprünglich hohe Preis von etwa 1000 Mark für das Kilogramm dieses Farbstoffes, der durch die anfänglich geringe Ausbeute von 5% bewirkt war, sank später beträchtlich. Mit diesem anfänglich noch viel verwendeten Farbstoff wurden noch um die Jahrhundertwende die Penny-Briefmarken gefärbt. Heute hat er keine Bedeutung mehr.

1858 entdeckte der Chemiker Peter GRIESS in den Brauereilaboratorien von Alsopp and Sons in Burton-on-Trent den Prozeß der Diazotierung, der im weiteren Verlauf 1861 zur Darstellung des ersten Azofarbstoffes, des Anilingelbs (p-Aminoazobenzol) führte.

In der Folgezeit wurden Zehntausende von Azofarbstoffen - eine der wichtigsten Gruppen von Teerfarbstoffen - synthetisiert.Die Darstellung der meisten Azofarbstoffe erfolgt durch Einwirkung eines Diazoniumchlorids auf ein Amin, Phenol oder auf deren Sulfo- oder Carbonsäure.Diazoniumchloride von der allgemeinen Formel $\left[Ar\text{-}\overset{+}{N}\equiv N\right]\ Cl^-$, entstehen durch Einwirkung salpetriger Säure auf ein primäres aromatisches Amin in saurer Lösung (Grieß'sche Diazotierungsreaktion). So enthält man z.B. aus salzsaurem Anilin und salpetriger Säure das Benzoldiazonium:

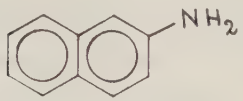
$$C_6H_5NH_3Cl + HNO_2 \rightarrow \left[C_6H_5\overset{+}{N}\equiv N\right]\ Cl^- + 2\ H_2O.$$

Diese Entdeckungen schufen die Grundlage für eine dynamische Entwicklung der Farbstoffindustrie in Deutschland und in Großbritannien. (18, 82, 83, 135, 138, 160, 169)

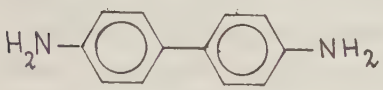
2. Ätiologie

Aufgrund bisheriger Erkenntnisse kann die Exposition gegenüber im Folgenden genannten aromatischen Aminen Neubildungen der ableitenden Harnwege beim Menschen verursachen:

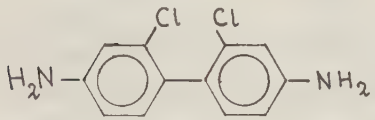
1. Beta-Naphthylamin ($C_{10}H_7 \cdot NH_2$)



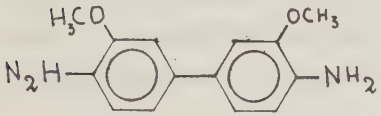
2. Benzidin ($H_2N \cdot C_6H_4 \cdot NH_2$)



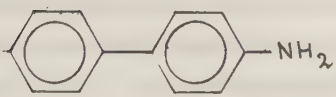
3. Dichlorbenzidin (2,2' Dichlorbenzidin)



4. o-Dianisidin (4,4' -Diamino- 3,3' -dimethoxy-diphenyl)

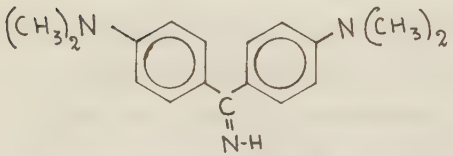


5. 4-Amino-díphenyl (Xenylamin)

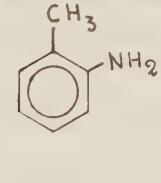


Tierexperimentellen Erfahrungen sowie statistischen Erhebungen zufolge über die Morbidität bei der Herstellung von Tetramethyldiaminobenzophenonketonimid (Auramin) tätiger Personen besteht bezüglich dieser Substanz der dringende Verdacht einer blasenkarzinogenen Wirkung für den Menschen.

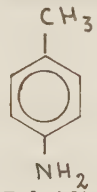
6. Auramin



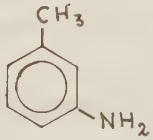
Reinen Toluidinen wie dem o-Toluidin,p-Toluidin und dem Chlortoluidin wird eine kanzerogene Wirkung auf die ableitenden Harnwege beim Menschen abgesprochen. Sie sollen lediglich imstande sein, Schleimhautveränderungen im Sinne einer Reizung bzw. Entzündung hervorzufrufen.



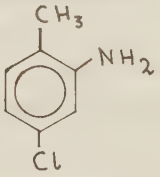
o-Toluidin



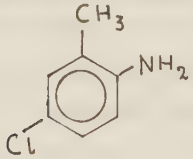
p-Toluidin



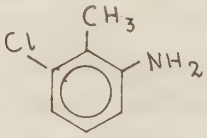
m-Toluidin



Chlortoluidin-2,4
(Echtrot KB-Base)



Chlortoluidin 5,2
(Echtrot TR-Base)



Chlortoluidin
(Echtscharlach TR-Base)

Toluidine scheinen eine direkte Reizwirkung auf die Blasenschleimhaut beim Menschen auszuüben.Nicht selten wurden bei Toluidin-Arbeitern plötzlich auftretende profuse Blasenblutungen beobachtet (HAMBLIN).Den Erfahrungen der BASF zufolge sollen diese

jedoch keine gefährlichen Wirkungen gehabt haben. Anilin, dem zunächst eine kanzerogene Eigenschaft zugeschrieben wurde, ist mit Sicherheit in reiner Form für den Menschen nicht kanzerogen.

Anilin

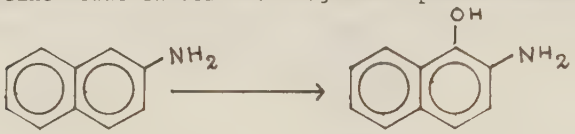
Die zunächst bei der Herstellung von Anilinfarbstoffen beobachteten Blasenkrebse waren, wie wiederholte Analysen zeigten, nicht durch Anilin, sondern durch Beta-Naphthylamin oder Benzidin verursacht worden (OETTEL).

(24, 28, 45, 82, 99, 160, 169, 170)

3. Über den Mechanismus der durch aromatische Amine bedingten Karzinogenese

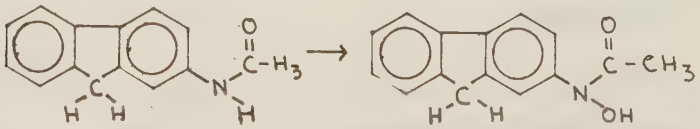
Eine von JULL 1951 entdeckte Technik der Implantation verschiedener in Paraffinkügelchen eingebetteter Testsubstanzen in die Harnblase von Mäusen wurde in der Folgezeit von CLAYSON u. Mitarb.(1958), BONSER u. Mitarb.(1958), CLAYSON (1962) und ALLEN u. Mitarb. (1957) intensiv genutzt, um die Kanzerogenität verschiedener aromatischer Amine zu testen. Die Tatsache, daß bei diesen Versuchen Beta-Naphthylamin karzinogen unwirksam war, dagegen die Implantation von 1-Hydroxy- beta-Napthylamin Blasengeschwülste induzierte, führte BONSER darauf zurück, daß nicht Beta-Napthylamin sondern sein Stoffwechselprodukt für die Entstehung von Blasengeschwülsten verantwortlich sein müßte. Ratten, Mäuse, Kaninchen und Hunde scheiden bei der Verfütterung von Beta-Naphthylamin erhebliche Mengen von 1-Hydroxy-2-Aminonaphthalin im Urin aus.

Man könnte somit annehmen, daß die Hydroxylierung am aromati-Ring eine Rolle in der Karzinogenese spielen dürfte.



Beta-Naphthylamin 1-Hydroxy-2-Aminonaphthalin

Diese Annahme läßt sich jedoch nur teilweise experimentell belegen. - 1960 berichteten MILLER und MILLER über eine neue, aus dem Harn von Ratten isolierte Substanz, die mit dem bekannten Karzinogen, dem 2-Acetylaminofluoren gefüttert wurden. Diese Substanz - wie sich später herausstellte, N-Hydroxy-2-Acetylaminofluoren - erwies sich in Versuchen als deutlich stärkeres Karzinogen als 2-Acetylaminofluoren.

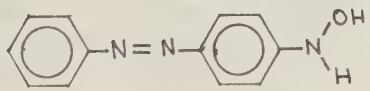


2-Acetylaminofluoren N-Hydroxy-2-Acetyloaminofluoren

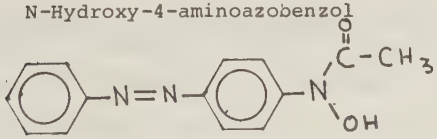
Experimentell ließ sich belegen, daß die N-Hydroxyderivate aller getesteten karzinogenen aromatischen Amine immer eine stärkere Karzinogenität aufwiesen als ihre Ausgangsprodukte. Teilweise gelang es auch, primär nicht kanzerogene aromatische Amine durch die N-Hydroxylierung in Karzinogene zu überführen. Es läßt sich somit mit Wahrscheinlichkeit folgern, daß die Reaktion der N-Hydroxylierung einen notwendigen Schritt bei der Aktivierung karzinogener aromatischer Amine darstellt.

Für die durch die N-Hydroxylierung aktivierten Kanzerogene wurde von MILLER und MILLER die Bezeichnung "proximate carcinogens" geprägt, um zum Ausdruck zu bringen, daß diese Substanzen näher der eigentlichen Wirkungsform der aromatischen Amine stehen als die aromatischen Amine selbst. Weitere Untersuchungen dieser Autoren lieferten den Beweis dafür, daß eine weitere kanzerogene Aktivierung dieser"proximate carcinogens" zu von ihnen als "ultimate carcinogens" bezeichneten Substanzen möglich ist.

Bei Versuchen, das N-Hydroxylierungsschema auch auf Amino-Azofarbstoffe durch Synthese ihrer N-Hydroxyderivate zu übertragen, ergaben sich gewisse Schwierigkeiten. Zwar ließen sich die auch aus dem Harn von exponierten Ratten isolierten Verbindungen wie N-Hydroxy-4-aminoazobenzol und auch N-Hydroxy-N-4-acetylaminoazobenzol darstellen, jedoch alle Versuche, ein entsprechendes N-Hydroxyderivat als N-Methyl-4-aminoazobenzol zu synthetisieren, verliefen erfolglos.

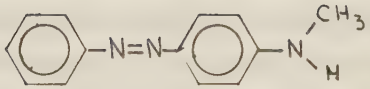


N-Hydroxy-4-aminoazobenzol



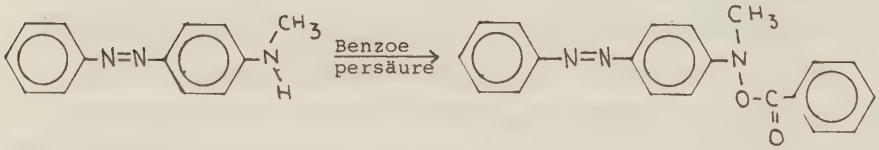
N-Hydroxy-N-4-acetyl-aminoazobenzol

Diese Verbindung wäre ja doch von ausschlaggebender Bedeutung für die experimentelle Bestätigung der N-Hydroxy-Derivat-Aktivierungstheorie, da N-Methyl-4-aminoazobenzol karzinogen ist, das 4-Aminoazobenzol hingegen nicht.

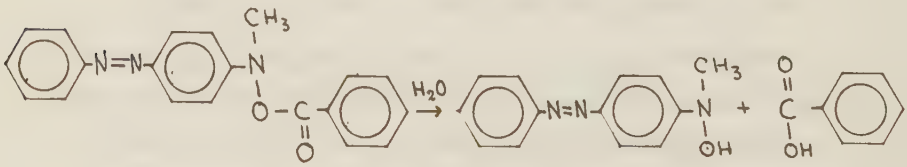


N-Methyl-(4)-Aminoazobenzol

Die Synthese gelang über einen Umweg, indem man den N-Hydroxybenzoylester darstellte, der sich leicht synthetisieren ließ.



Dieser Ester ist verhältnismäßig leicht zu hydrolisieren, so daß er imstande wäre, wenn auch vorübergehend, freies N-Hydroxy-N-Methylaminoazobenzol zu liefern.



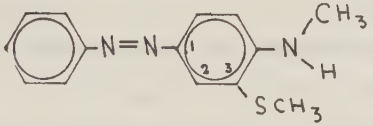
Im Verlauf weiterer Versuche stellte sich heraus, daß der N-Hydroxyester stärker karzinogen wirkte als die nicht veresterten N-Hydroxy-Derivate der kanzerogenen aromatischen Amine. Im Gegensatz zu den "bloßen"Aminen wirkten diese Ester lokal. Bei intramuskulären Injektionen bei Ratten entwickelten sich im Gegensatz

zu aromatischen Aminen an der Injektionsstelle Sarkome.

Daraus würde sich folgern lassen, daß die N-Hydroxy-Ester die eigentlichen unmittelbar mit den Zellbestandteilen reagierenden karzinogenen Wirkformen vieler aromatischer Amine darstellen und somit das MILLER'sche "ultimate carcinogen" verkörpern.

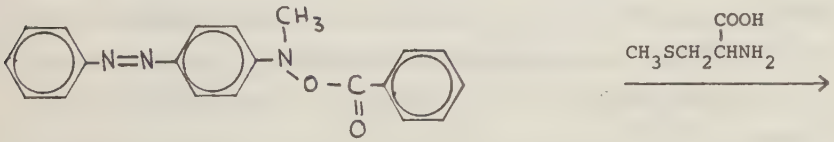
Säuren, die in vivo eine Veresterung der N-Hydroxy-Derivate aromatischer Amine bewirken könnten, stehen in Zellen ausreichend in aktivierter Form, z.B. des Acetyl-Koenzyms A (Essigsäure), ATP (Adenosinotriphosphat, Phosphorsäure) und Schwefelsäure zur Verfügung

Gaschromatografisch wurde in der Leber von Ratten, an die Dimethylaminoazobenzen (Buttergelb) verfüttert wurde, ein Metabolit entdeckt, der, wie sich herausstellte, als 3-Methylmercaptomethylaminoazobenzol identifiziert werden konnte.

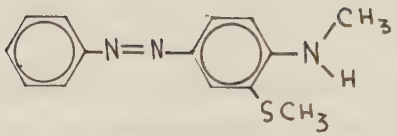


3-Methylmercapto-methylaminoazobenzol

Die auf der Hand liegende Vermutung, daß die dem Ring angefügte Mercaptogruppe vom Methionin stammte, wurde durch die Synthese dieser Verbindung in vitro aus N-Benzoyl-oxy-N-aminoazobenzol und Methionin erhärtet.



N-benzol-oxy-N-aminoazobenzol



3-Methylmercapto-methylaminoazobenzol

Aus den oben angeführten Versuchsergebnissen resultiert, daß
1. die N-Hydroxyester der aromatischen Amine im Gegensatz zu den "bloßen"Aminen chemisch aktiver sind, was ihnen erlaubt, direkt mit Zellbestandteilen - in diesem Fall mit der schwefelhaltigen Aminosäure Methionin - zu reagieren, und daß sie
2. eine im Verhältnis zu den "bloßen" Aminen erhöhte Kanzerogenität aufweisen.

Zusammenfassend ließe sich demnach die Umwandlung eines aromatischen Amins in seine kanzerogene aktive Wirkform folgendermaßen darstellen:
1. Oxydation des Amins am Stickstoff zur N-Hydroxyverbindung ("proximate carcinogen"),
2. Veresterung des N-Hydroxy-Derivats, höchstwahrscheinlich mit Schwefelsäure ("ultimate carcinogen"),
3. Reaktion dieses vollaktivierten Karzinogens mit Methionin (Bindung an Eiweiße) oder mit Guanidin (Bindung an Nukleinsäuren).

Obwohl der Reaktionsweg 1-2 in vielen Fällen als gesichert erscheint, ist es doch fraglich, ob er für alle aromatischen Amine verbindlich ist.Die MILLERs selbst bejahen z.Zt. ihr Konzept des "ultimate carcinogen" nur im Falle des 2-Acetylaminofluorens. Bei Beta-Naphthylamin und Azofarbstoffen halten sie die nicht veresterte N-Hydroxyverbindung als ausreichend, um die Tumorgenese zu initiieren.

ARRHENIUS hat neuerdings eine alternative Theorie angeboten, derzufolge intermediär im Zuge der N-Hydroxylierung entstehenden Radikale die Rolle des "ultimate carcinogen" zugesprochen wird. (Unter Radikale versteht man stark reaktionsfähige Gruppen der organischen Chemie, die geschlossen und ohne Veränderungen zu erleiden, durch die Reaktionen gehen, z.B. Acryl-Radikale als aromatische Radikale, Alkyl-Radikale als aliphatische Radikale. Die kurzzeitige Existenz freier Radikale (10^{-3}sek) gilt heute als erwiesen.) Es kann jedoch mit Sicherheit angenommen werden, daß aromatische Amine erst infolge ihrer Metabolisierung im Organismus zu Karzinogenen umgewandelt werden.

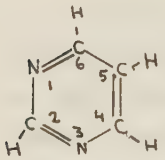
Die Eigenschaft der Tumorzellen, die ihrem Charakter zugrunde liegende molekulare Fehltsteuerung auf die Tochterzellen zu übertragen, obwohl keine äußere Einwirkung eines Karzinogens mehr vorliegt, legt den Verdacht nahe, daß Karzinogene durch ihre Bindung an die Desoxyribonukleinsäure eine qualitative Veränderung des Erbgutes verursachen können.So bestechend dieser Gedankengang auch sein mag, und so gut er auch in die Denkschemata der modernen Biologie paßt, so ist doch kritisch zu bemerken, daß wir trotz der Anhäufung eines schier unübersehbaren Tatsachenmaterials noch immer keine befriedigende Antwort auf die Frage geben können: Was ist eine Tumorzelle?

Sicher ist, daß wir imstande sind, Krebs auf verschiedene Arten experimentell zu erzeugen, aber nach wie vor ist ungewiß, ob es einen Nenner für die verschiedenen Tumorarten gibt.

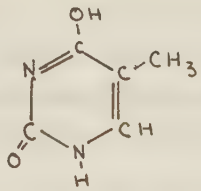
Mit dieser Einschränkung sind auch die folgenden Ausführungen zu betrachten:

Je zwei Desoxyribonukleinsäuremoleküle (DNA) der chemischen Träger des Erbgutes in Form einer Doppelhelix bilden das Chromosom. Jedes DNA-Molekül besteht aus einer langen Kette von Nukleotiden, von denen jeweils jedes aus einer Purinbase bzw. Pyrimidinbase, Desoxyribose in Beta-Furanoseform sowie Phosphorsäure zusammengesetzt ist. Abhängig von den in den Nukleotiden enthaltenen Purinbasen bzw. Pyrimidinbasen (Guanin (G), Adenin (A), Cytosin (C) oder Thymin (T))treten in der DNA vier verschiedene Nukleotide auf, deren Sequenz die in der DNA-Kette gespeicherte genetische Information festlegt.

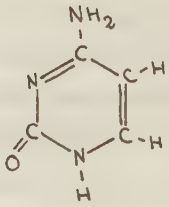
Pyrimidinbasen der DNA



Pyrimidin

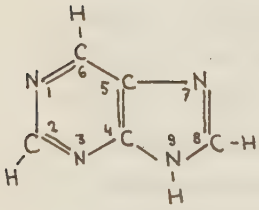


Thymin

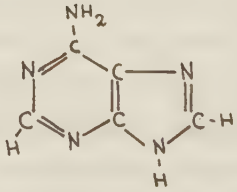


Cytosin

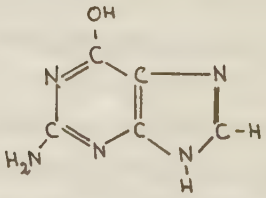
Purinbasen der DNA



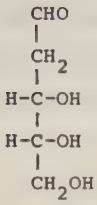
Purin



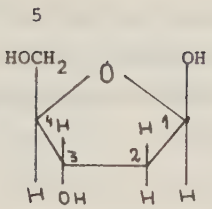
Adenin



Guanin

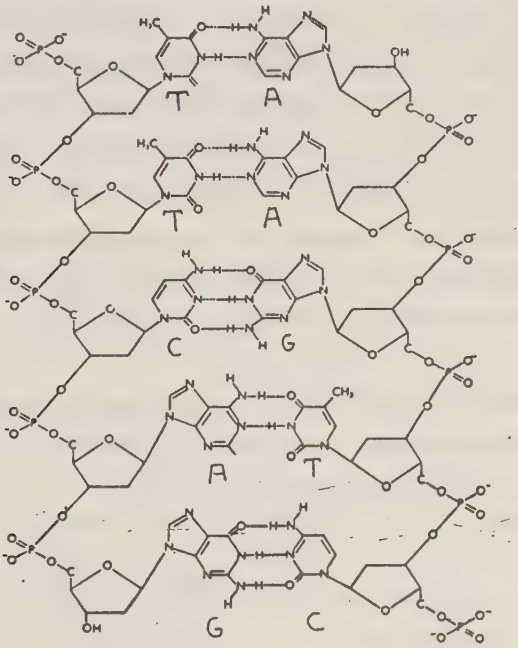


D-2-Desoxyribose



Beta-2-Desoxy-D-ribofuranose

Innerhalb der Doppelhelix stehen sich jeweils zwei ganz bestimmte Basenpaare gegenüber, und zwar Guanin und Cytosin oder Adenin und Thymin.



Strukturformel eines DNA-Fragments

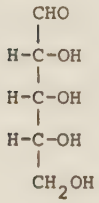
A-Adenin, T-Thymin, G-Guanin C-Cytosin

(nach HORST)

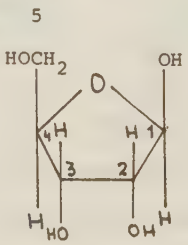
Bei der Zellteilung erfolgt eine Trennung beider spiralenförmiger Ketten. Zu jeder dieser getrennten Ketten wird abhängig von der oben beschriebenen Basensequenz eine neue Komplementärkette gebildet.Die Primärketten bilden mit dem jeweils neu synthetisierten Partner je eine neue Doppelhelix. Somit ist letztlich eine Verdoppelung der Chromosomen erfolgt, die bei der folgenden Zellteilung die jetzt zweifach vorhandene genetische Information je zur Hälfte auf die Tochterzelle übertragen.

Die in der Form der Basensequenz der DNA im Zellkern codierte Information ist die Grundlage der Proteinsynthese in der Zelle. Die Folge je dreier Basen (Triplet) entspricht je einer spezifischen Aminosäure (Zentrales Dogma). Die beiden Vorgänge, die Reduplikation der DNA und die Steuerung der Proteinsynthese sind nahe miteinander verwandt. Die Proteinsynthese findet an Organellen des Zytoplasmas, den sogenannten Ribosomen statt. Durch komplementären Anbau eines Stranges von Ribonukleotiden an einen aufgedrehten DNA-Doppelstrang unter dem Einfluß eines Enzyms,der sog. RN-Polymerase,entsteht die messenger-Ribonukleinsäure (m-RNA).

Die Ribonukleotide sind ähnlich wie die Desoxyribonukleotide gebaut: anstatt D-2-Desoxyribose enthalten sie als Kohlehydratbestandteil (Zucker) D-Ribose in der Beta-Furanoseform:

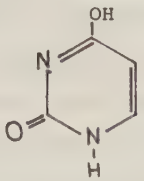


D-Ribose



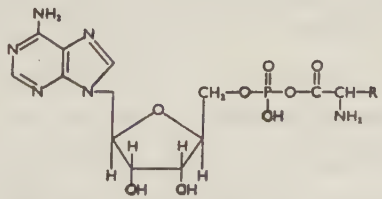
Beta-D-(-)-Ribofuranose

Die Basenfrequenz der m-RNA ist der der DNA komplementär mit der Ausnahme, daß anstelle von Thymin die Pyrimidinbase Uracil (U) dem Adenin als Partner gegenübersteht.



Uracil

Der erste Schritt der Proteinsynthese beruht auf der Aktivierung der entsprechenden Aminosäuren, die durch das Enzym Amino-acetylo-t-RNA-Synthetase in Anwesenheit von ATP katalysiert wird. Im ersten Teil der Reaktion entsteht Aminoacetylo-adenin, das dann eine Verbindung mit der für die entsprechende Aminosäure spezifischen Ribonukleinsäure, der sog. transfer-Ribonukleinsäure (t-RNA), eingeht.



Adenin Ribose Phos- Aminosäure
phor-
säure

R-Seitenkette einer Alpha-Aminosäure

Aminoacetylo-adenin

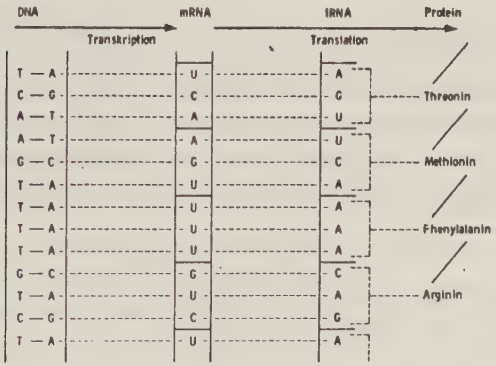
Die t-RNA besitzt eine spezifische Struktur, die komplementär dem entsprechenden Abschnitt der m-RNA entspricht, auf dem sie synthetisiert wurde. Die t-RNA ist im Grunde genommen eine ein-

zelne RNA-Kette, die haarnadelförmig gebogen ist und deren beide Schenkel durch Wasserstoffbrücken zwischen den eigenen Nukleotiden übereinstimmend mit dem Komplementärgrundsatz des "zentralen Dogmas" verbunden sind. Das Ende des einen Schenkels bilden immer die Nukleotide C, C und A; das Ende des anderen Schenkels das Nukleotid G,das durch eine Wasserstoffbrücke an das gegenüberliegende C-Nukleotid gekoppelt ist. Die freien C- und A-Nukleotide dienen der Verbindung mit der entsprechenden aktivierten Aminosäure. An der Stelle der Krümmung des t-RNA befinden sich jeweils drei freie Nukleotide. Diese bilden das sog. Antikodon, d.h. ein Triplet, das sich zu dem codierenden Triplet der Nukleotide des m-RNA komplementär verhält, mit diesem eine Verbindung eingeht, und dadurch die Sequenz der Alpha-Aminosäuren der zu synthetisierenden Polypeptidkette determiniert.

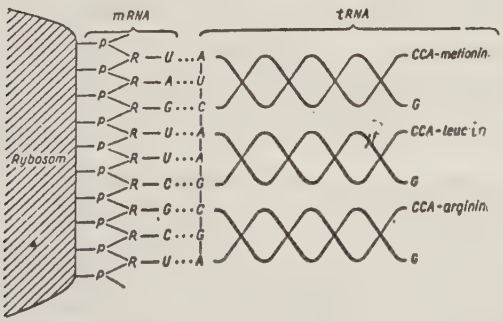
Die im Zellkern synthetisierte m-RNA (Transskription)geht in das Zytoplasma über, wo sie sich mit der 30-S-Fraktion der Ribosome verbindet. Die mit den aktivierten Aminosäuren gekoppelte t-RNA geht mit seinem Antikodon in eine entsprechende Komplementärbindung mit den Nukleotid-Triplets der m-RNA ein, wodurch die entsprechenden Aminosäuren in der Reihenfolge, in der sie das zu synthetisierende Polypeptid bilden sollen, auf der "Matrize" des m-RNA aufgereiht werden. Die Synthese der Polypeptidkette verläuft immer in der Richtung der Aminogruppe zur Carboxylgruppe der Aminosäuren hin und linear, d.h. die Reihenfolge der Kupplung der einzelnen Aminosäuren enspricht ihrer Sequenz in der Polypeptidkette.

Der Mechanismus der Kupplung der Aminosäuren ist noch nicht restlos geklärt. Wir wissen jedoch, daß die Anwesenheit des Enzyms Peptid-Polymerase dazu unumgänglich ist.Die Reaktionsgeschwindigkeit ist ziemlich hoch. Pro Sekunde werden etwa 2 Aminosäuren an die Poly-

peptidkette angeschlossen. Die richtige Sequenz der Aminosäuren in der zu synthetisierenden Polypeptidkette ist u.a. durch die hohe Spezifität der Amino-acylo-t-RNA-Synthetase bedingt. Sollte zufällig eine Aminosäure mit dem unspezifischen t-RNA reagieren, so wird die so entstehende Verbindung (Amino-acetylo-Adenin) sofort hydrolisiert.



Schematische Darstellung der Transskription der in DNA enthalenen Information mittels m-RNA und der Translation der in der m-RNA gespeicherten Information bei der Proteinsynthese. Jede Aminosäure ist durch drei Basen (Triplet) codiert. (9)



Schema der Proteinsynthese in den Ribosomen
(nach WITTMANN aus HORST)

Nach beendigter Synthese trennt sich die synthetisierte Polypeptidkette vom t-RNA. Es wird angenommen, daß dieser Prozeß unter dem Einfluß eines bestimmten Eiweißkörpers, des sog. release factor, vor sich geht. Dieses Protein mit einem Molekulargewicht von ca. 40^3 - 50^3 soll den Charakter eines Enzyms tragen.

Einen wichtigen Gesichtspunkt bei der Proteinsynthese stellt die Regulation der einzelnen Vorgänge dar. Es gilt als gesichert, daß nicht die gesamte DNA aktiv ist und somit nicht die gesamte Palette von Proteinen synthetisiert wird, die normalerweise auf Grund der im DNA-Molekül enthaltenen Information synthetisiert werden könnte. Die jeweiligen Erfordernisse und die sich daraus ergebenden Situationen in der Zelle bestimmen, welche Proteine (z.B. Enzyme) jeweils synthetisiert werden.

Die DNA ist normalerweise weitgehend durch wahrscheinlich basische Proteine (Repressoren) blockiert, so daß keine RNA-Synthese stattfindet. Bei Bedarf werden durch ein chemisches Signal die entsprechenden Repressoren von der Oberfläche der DNA entfernt, wodurch diese von der RNA-Polymerase erreicht werden können, die die RNA-Synthese in Gang setzt. An der aktivierten Stelle bildet die DNA eine Schleife, die man in Form von Verdickungen, den sog. Puffs, mikroskopisch in den Chromosomen feststellen kann. Die Rolle von Derepressoren, die die DNA aktivieren, können z.B. Substrate spielen, indem sie die Synthese eines Enzyms anregen, das sie metabolisiert. Umgekehrt kann das aus der enzymatischen Spaltung des Substrats resultierende Produkt eine Repression, d.h. eine Maskierung der dereprimierten Stelle der DNA verursachen und somit die weitere Enzymproduktion hemmen.

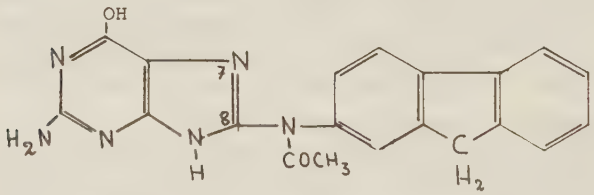
Es ist durchaus vorstellbar, daß die karzinogene Wirkung der aromatischen Amine auf einer Interferenz mit diesen Regulationsprozessen beruht. Karzinogene, wie z.B. Buttergelb und Acetylaminofluoren, hemmen die Synthese von Tryptophanpyrolase durch Tryptophan. Methyl-Buttergelb hemmt z.B. die durch Kortison aktivierte Synthese der Glukose-6-Phosphatase in der Leber. Karzinogene Kohlenwasserstoffe hemmen die Produktion von DNA-Viren in Zellkulturen, nicht aber die Produktion von RNA-Viren(MAYER). In vitro hemmen Karzinogene die Synthese von RNA in Anwesenheit von DNA, RNA-Polymeren, ATP und aktivierten Nukleotidbasen.

Die Ergebnisse dieser Versuche legen die Vermutung nahe, daß Karcinogene den Prozeß des "Ablesens" der DNA-Information stören können Daraus würde zwingend resultieren, daß Karzinogene direkt mit der DNA reagieren, somit dieselbe blockieren und damit die Synthese von RNA durch die RNA-Polymerase stören. Bisher wurde in der Bindung chemischer Karzinogene an lösliche Proteine die Schlüsselreaktion der Karzinogenese vermutet, z.Zt. ist man immer mehr geneigt, diese in der Reaktion chemischer Karzinogene mit der DNA zu suchen. Versuche haben ergeben, daß Karzinogene 1. mit der DNA reagieren können und daß 2. die Reaktivität quantitativ mit der karzinogenen Aktivität steigt.

Die Untersuchungen über die Bindung karzinogener und nicht karzinogener polyzyklischer Kohlenwasserstoffe an die DNA der Mäusehaut ergaben eine proportionale Intensität der Bindung zu ihrer karzinogenen Aktivität. Das nicht kanzerogene Naphthalin wurde nicht gebunden, das stärkere Karzinogen der Versuchsreihe, das 7,12-Dimethylbenzanthrazen wurde in der Menge 1 Molekül auf 25

Nukleotide am besten gebunden (BROOKES).Bei verschiedenen Dosierungen wird z.B. Propionlakton, ein Initiator für Hauttumoren bei Mäusen, genau proportional zu der späteren Tumorausbeute an die DNA der Mäusehaut gebunden (BONTWELL).

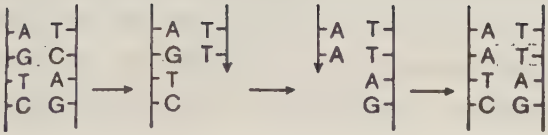
Karzinogene reagieren in der DNA bevorzugt mit der Purinbase Guanin. So reagieren Senfgas und Propionlakton mit dem N_7-Stickstoff des Ringes, Methylnitroseharnstoff wiederum methyliert den N_7-Harnstoff des Guanin. Über die Art der Bindung aromatischer Amine ist z.Zt. noch wenig bekannt. Man weiß z.B., daß Acetylaminofluoren zwar auch an Guanin gebunden wird, es reagiert aber nicht mit dem N_7-Stickstoff, sondern mit dem Kohlenstoff C_8:



Guanin Acetylaminofluoren

Es ist offensichtlich, daß schon eine relativ kleine Veränderung des Guaninmoleküls, z.B. durch Einführung einer Methylgruppe, weitreichende Konsequenzen für die DNA haben kann. Die sich dadurch ergebenden Veränderungen der Polarität der Stickstoffatome kann im Endeffekt zur falschen Basenpaarung (Methyl)-G-T anstatt zur normalen Basenpaarung G-C führen.

Dieser zunächst noch kleine Fehler bleibt nun in der kommenden DNA-Generation erhalten, denn bei der nächsten DNA-Reduplikation würde im Gegenstrang statt des ursprünglichen G ein A eingesetzt:



Im Endergebnis würde demnach ein G-C-Paar durch ein A-T-Paar ersetzt, was schließlich einer Mutation gleichkäme, die sich sowohl auf den Prozeß der Transskription wie auch auf den Prozeß der Translation auswirken würde.

Versuche mit radioaktiv markiertem Thymin bei durch ionisierende Strahlung geschädigten Bakterien haben gezeigt, daß Schäden der DNA außerhalb der Replikationsphase der DNA selbsttätig behoben werden. Diese "außerfahrplanmäßige" DNA-Synthese würde auch die Sensitivität junger proliferierender Zellkulturen gegenüber der relativen Unempfindlichkeit älterer, kaum noch proliferierender Zellkulturen bei der Transformationsprobe durch chemische Kanzerogene erklären. Ruhenden Zellen steht genügend Zeit für die reparative DNA-Teilsynthese zur Verfügung. Dagegen haben junge, sich intensiv teilende Zellen eine ungleich größere Chance, transformiert zu werden.

Experimentell läßt sich bestätigen, daß bei künstlicher Blockade der DNA-Synthese der Mäusehaut mit Hilfe von Hydroxyharnstoff nur noch die Hälfte des Karzinogens Dimethylbenzanthrazen an die DNA gebunden wird. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß - obwohl etwa nur 1% der Hautzellen jeweils DNA synthetisieren, also praktisch nur dieses 1% durch Hydroxyharnstoff gehemmt werden kann - eine 50%ige Bindungseinbuße des Karzinogens an die DNA eingetreten ist, läßt sich feststellen, daß die

Affinität eines Karzinogens zu der replizierenden DNA rund 100mal größer ist als die zu der ruhenden. Vermutlich ist die hohe Empfindlichkeit der replizierenden DNA mit dem Fehlen des schützenden Histomantels zu erklären, der die sich im Ruhestand befindliche DNA umgibt.

Die feste Bindung an die DNA stellt nicht die einzige Möglichkeit der Interaktion zwischen dem Karzinogen und der DNA dar. Bekannt sind auch lockere nicht-kovalente Bindungen, die sogenannte Intercalation, wie sie z.B. bei den Acridinorangefarbstoffen auftreten. Diese Farbstoffmoleküle können sich zwischen die Basen der DNA-Doppelspirale schieben und dadurch bei der Replikation zu falschen Basenpaarungen führen. Aus dieser Eigenschaft resultiert die mutagene Wirkung dieser Farbstoffe.

Auch die klassischen karzinogenen polyzyklischen Kohlenwasserstoffe können, wie Versuche in vitro gezeigt haben, intercalieren.

Zusammenfassend bestehen für chemische Karzinogene, wie sie die Metabolite oder Intermediate der Reaktionsprodukte der karzinogenen aromatischen Amine darstellen, folgende Möglichkeiten der Interferenz mit den oben erwähnten Regulationsprozessen:

1. Bei Verdoppelung der DNA während der Zellteilung,
2. bei der Transskription der Information von der DNA auf die RNA,
3. bei den Regulationsprozessen, die das Aktivitätsmuster der Zelle bestimmen, was in der Konsequenz zu einer Störung der Differenzierung in verschiedenen Zell- und Gewebetypen führen könnte. (9, 19,27, 28, 31, 32, 33, 34, 35, 48, 49, 51, 68, 71, 79, 82, 83, 88, 90, 118, 119, 131, 132, 152, 156, 157, 172)

4. Quantitative Aspekte der chemischen Karzinogenese

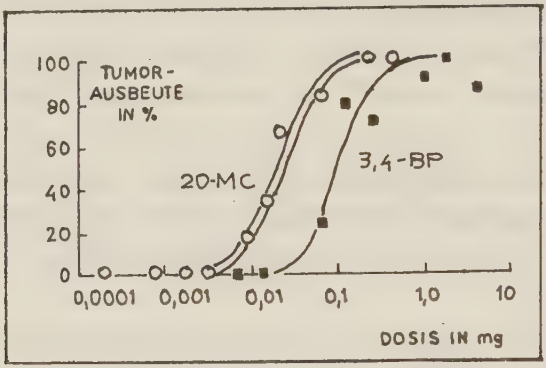
Die Tendenz zur möglichst genauen Quantifizierung biologischer Phänomene, wie sie auch die chemische Kanzerogenese darstellt, hat zur sich steigernden Abwendung von semiquantitativen Klassifikationssystemen der Karzinogenität (z.B. System von BODGER 1948) geführt. Verschiedene Autoren haben eigene Systeme ausgearbeitet (z.B.BERENBLUM, MILLER und MILLER).Zu den bekanntesten zählt der von IBALL schon 1939 vorgeschlagene sogenannte Iball-Index.

Es scheint zunächst einleuchtend, daß sowohl die Tumorausbeute als auch die Latenzzeit als Maß der karzinogenen Aktivität einer Substanz dienen können. IBALL hat daher folgenden Quotienten vorgeschlagen: $Jcarc = \frac{A}{L} \cdot 100$
wobei A die Tumorenausbeute in % und L die Latenzzeit bedeuten. Je schwächer die karzinogene Aktivität und je größer die Latenzzeit, desto kleiner wird der Iball-Index.

Es ist selbstverständlich, daß die so ermittelten Zahlen nur für ein Versuchssystem gelten können. Außerdem besteht die Gefahr, starke Karzinogene bei der Beschränkung nur auf eine Konzentration zu unterschätzen. Man wird daher nicht umhinkönnen, für jedes Karzinogen eine ganze Konzentrationsreihe zu überprüfen.

Unter der Voraussetzung, daß die Variablen des getesteten biologischen Systems (Tierart, Stamm, Geschlecht, Alter, Diät etc.) möglichst konstant gehalten werden, lassen sich exakte Dosis-Wirkungs-Kurven für karzinogene Aktivitäten ermitteln.

Die nachfolgende Tabelle veranschaulicht ein von BRYAN und SHIMKIN studiertes Beispiel: (zit. nach R. SÜSS).



Mäusen wurden steigende Mengen von Methylcholantren (20 MC) und 3,4-Benzpyren (3,4 BP) einmalig subkutan injiziert und die an der Injektionsstelle aufgetretenen Sarkome gezählt. Aus dem Diagramm geht hervor, daß eine 100%ige Sarkomausbeute von mit einer Dosis von ca 0,1 mg Methylcholantren, bei Verwendung von 3,4-Benzpyren hingegen erst mit einer etwa zehnfach höheren Dosis erreicht wurde.

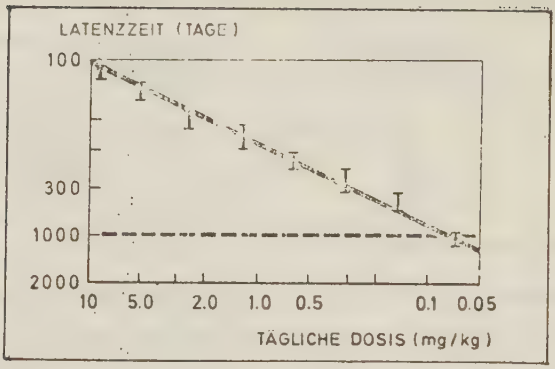
Im Regelfall sind bei oraler Applikation von Karzinogenen längere Fütterungszeiten erforderlich, um chemisch induzierte Geschwülste zu erzeugen. Jedoch auch bei chronischer Applikation lassen sich mathematische Gesetzmäßigkeiten feststellen.

DRUCKREY und KUEPFMÜLLER haben 1948 die Erzeugung von Hepatomen bei Ratten durch tägliche Verfütterung verschiedener Mengen von N,N-Dimethyl-(4)aminoazobenzol (Buttergelb) quantitativ analisiert:

d tgl. Dosis (mg/Ratte)	t Latenzzeit (Tage)	D Gesamtdosis (=d·t) (mg/Ratte)
30	34	(30·34 =) 1020
20	52	(20·52 =) 1040
10	95	(10·95 =) 950
5	190	(5·190 =) 950
3	350	(3·350 =) 1050
1	700	(1·700 =) 700

Aus der Zusammenstellung resultiert, daß unabhängig von der verfütterten Einzeldosis die Gesamtmenge des Karzinogens, die nötig war, um Hepatome zu erzeugen, sich immer auf 1 g belief. Mathematisch ausgedrückt ergibt sich folgende Abhängigkeit: $D = d \cdot t$, wobei D für die Gesamtdosis, d für die Einzeldosis und t für die Latenzzeit steht. Die primär karzinogenen Effekte aller, auch noch so kleiner Einzeldosen, bleiben somit erhalten und addieren sich irreversibel zur Tumorerzeugung auf (Summationswirkung).

Anhand der Wirkung anderer Karzinogene, z.B. des Diaethylnitrosamins, läßt sich jedoch feststellen, daß sich bei einer Verringerung der täglichen Dosis auch eine Verringerung der zur Tumorerzeugung erforderlichen Gesamtdosis eintritt. Dieses würde darauf hindeuten, daß der Zeitfaktor eine bestimmte Rolle bei der Karzinogenese spielt. Man spricht in diesem Zusammenhang von einer gewissen "Verstärkerwirkung" des Zeitfaktors, die dem in der klassischen Physik bekannten Begriff der Beschleunigung ähnelt. Annähernd würde somit im Falle des Diaethylnitrosamins die Formel $d \cdot t^n = \text{const}$ gelten. Es müßte somit $\log d = \text{const} - n \log t$ sein. Die nachstehende Tabelle zeigt, daß die Gleichung erfüllt ist. Alle Meßpunkte liegen auf einer Geraden:



Aus der Tatsache, daß die Meßpunkte auch der kleinsten täglichen Dosen auf der Geraden liegen, läßt sich folgern,daß auch kleine Dosen imstande sind, Krebs zu erzeugen. Das würde bedeuten, daß es keine unterschwellige karzinogene Dosis gibt. Es ist allerdings möglich, daß bei sehr kleinen Dosen die Latenzzeiten nicht mehr in die Zeit der Lebenserwartung fallen.

Der aus der Steigung der Geraden ermittelte Exponent n der Gleichung $d \cdot t^n = \text{const}$ beträgt tg alpha = n = 2,3.

Für Diaethylnitrosamin-induzierte Hepatome lautet die Gleichung demnach $d \cdot t^{2,3} = \text{const}$

Bei anderen Karzinogenen kann, wie es die nachstehende Tabelle veranschaulicht, der Exponent größer sein als 2:

Beschleunigungsfaktoren von Karzinogenen

Verbindung	Tierart	Tumor	n
Dimethylaminoazobenzol	Ratte	Leber	1,1
Di-n-Butylnitrosamin	Ratte	Blase	1,4
Diaethylnitrosamin	Ratte	Leber	2,3
N-Nitrososarcosinester	Ratte	Speiseröhre	2,5
Dimethylaminostilben	Ratte	Gehörgang	3,0
3,4 Benzpyren	Maus	Haut	4,0

Latenzzeiten und Tumorausbeute sind aber nicht immer zwangsweise miteinander gekoppelt. Es scheint deshalb, daß die karzinogene Wirkung z.B. eines ungesättigten zyklischen Kohlenwasserstoffes sich aus zwei Komponenten zusammensetzt: eine, die die Zahl der entstehenden Tumoren beeinflußt und die andere, die die Zeit beeinflußt, in deren Ablauf die Tumoren manifest werden.

5. Zur Frage der Lokalisation der Aminotumoren
Tierexperimentelle Erfahrungen und Stoffwechselstudien

Wie man aus den vorherigen Ausführungen entnehmen kann, hängt das Erfolgsorgan (target organ) eines chemischen Karzinogens davon ab, ob die Substanz direkt den Charakter eines "ultimate carcinogen" besitzt oder erst ihre Metaboliten bzw. Intermediate diese Eigenschaft innehaben. Im ersten Fall wird man überwiegend mit einem Tumorbefall des Gewebes rechnen müssen, das Kontakt mit dem betreffenden Karzinogen hat, d.h. die Eintrittspforte darstellt, im zweiten Fall werden Tumoren überall dort entstehen, wo die kanzerogenen Metaboliten bzw. Intermediate im Zuge des Stoffwechselgeschehens entstehen bzw. angereichert werden. Es ist einleuchtend, daß somit die Kanzerogenität einer Substanz, die a priori kein "ultimate carcinogen" ist, wie auch die Organlokalisation der durch sie induzierten Tumoren weitgehend von den artspezifischen Stoffwechselwegen der einzelnen Spezies abhängt. So lassen sich auch die Ergebnisse der Experimente von BONSER und CLAYSON (1961) erklären. Diese Autoren untersuchten die Ausscheidung von 2-Amino-1-Naphtholestern bei verschiedenen Tierarten, an die Beta-Naphthylamin verfüttert wurde. Dabei stellte sich heraus, daß die Ausscheidungsrate bei Hunden, die auch mit der höchsten

Quote von Blasengeschwülsten reagierten, am höchsten war. Eine fallende Ausscheidungsrate dieser Ester korrelierte mit einer fallenden Empfindlichkeit der karzinogenen Wirkung von Beta-Naphthylamin bei Katzen, Frettchen, Mäusen, Ratten, Hamstern und Kaninchen. Mäuse entwickelten bei diesen Versuchen Hepatome.

Auch die Tatsache, daß 4-Aminodiphenyl bei Menschen und Hunden Blasentumoren hervorruft, nicht aber bei Mäusen, Hamstern und Meerschweinchen, läßt sich ähnlich erklären. Sowohl bei Mäusen als auch bei Hamstern und Meerschweinchen wird das freie Amin nicht zum n-Hydroxyderivat metabolisiert (BRADSHAW und CLAYSON 1955). Ratten hingegen, an die 4-Aminodiphenyl verfüttert wurde, reagierten mit Darm-, Leber- und Brusttumoren (WALPOLE und Mitarb. 1955).

Benzidin, ein Blasenkarzinogen für den Menschen und für den Hund, induziert bei Ratten Leber-, Darm- und Gehörgangstumoren und bei Mäusen Lebertumoren. Für Kaninchen ist diese Substanz nicht karzinogen. Der Benzidinmetabolismus ist kompliziert und variiert abhängig von der Tierart. Ein Überblick über die bei den verschiedenen Tierarten im Urin festgestellten Metabolite des Benzidins gibt folgende Tabelle von CLAYSON und E. u. L. WARD (1959) zitiert nach HUEPER:

Substanz	Hund	Ratte	Maus	Kaninchen	Meerschw.
Benzidin	+	+	+	+	+
4'-Acetamido-4-Aminodiphenyl	0	+	+	+	+
3-Hydroxybenzidin	+	+		+	
4,4'Diamino-3-Diphenyl-hydroxysulfat	+	+	+	0	0
4'-Acetatamido-4-amino-3-Diphenylhydroxysulfat	0	+	+	+	+
4'-Amino-4-diphenylil-Sulfosäureester	0	+	0	+	+
N-Glukuronide	+	+	+	+	
Säurebeständige Komponenten	1	3	3	3	0

Bei Benzidin exponierten Menschen fand BAKER 1950 im Harn 3,3'-Dihydroxybenzidin. VIGLIANI und BARSOTTI (1962) Benzidin, 4-Amino-4-Oxydiphenyl und Monoacetylbenzidin. SCIARINI und MEIGS (1958) Benzidin, Monoacetylbenzidin, Diacetylbenzidin und 3-Hydroxybenzidin.

Obwohl CLAYSON (1962) die urogene Kanzerogenität bestritt und wie FERGUSON und GAY für die hämatogene plädierte, spricht doch viel dafür, daß die Lokalisation der Aminotumoren an den Harnwegen durch die Ausscheidung, Anreicherung und Verweildauer karzinogener Metabolite der aromatischen Aminoverbindungen bedingt ist. Dafür spricht u.a. auch die Tatsache, daß Aminotumoren selten in den höheren Partien der Harnwege (Nierenbecken, Urether) auftreten, überwiegend aber in der Harnblase. Der Harn passiert die oberen Harnwege viel rascher, wogegen die Verweildauer in der Blase die Kontaktmöglichkeit des im Harn enthaltenen Karzinogens mit der Blasenschleimhaut intensiviert.

HUEPER erklärt die überwiegende Lokalisation der Blasengeschwülste beim Menschen im Bereich des Trigonums mit seiner aufrechten Körperhaltung. Bei mit Beta-Naphthylamin gefütterten Hunden hingegen treten mehr Blasengeschwülste im Bereich der Seiten- und Vorderwände und am Blasendach auf als im Bereich des Trigonums, was auf die anderen statischen Bedingungen bei Hunden beim Laufen, Stehen und Liegen zurückzuführen sei. Ähnliche Beobachtungen machten SCOTT und BOYD (1953) und McDONALD und LUND (1954).

Mit diesem Konzept stimmt die Theorie OPPENHEIMERs (1927) überein, derzufolge karzinogene Substanzen an den Blasenwänden adsorbiert werden und auf diese Weise in höheren Konzentrationen lokal wirksam sein können. GOLDBLATT stellte 1949 fest, daß die Löslichkeit der Metabolite karzinogener aromatischer Amine mit steigender Alkalität des Harns abnimmt. Dieses würde nach HUEPER beim Menschen ein Sichabsetzen der so entstandenen Präzipitate am Blasenboden zur Folge haben. Einschränkend muß hier gesagt werden, daß die Angaben betreffend die Häufigkeit der Lokalisation von Blasengeschwülsten bei verschiedenen Autoren erheblich differieren.Unter Berücksichtigung seiner eigenen (1942) und der Beobachtungen von FERGUSON (1937), GAY (1937), ASU (1940), MÜLLER (1951) und LUND und LUNDVALL kommt HUEPER auf einen Tumoranteil der Trigonumgegend von 67.4% bei einer Gesamtzahl von 89 Fällen.

Nach MOSTOFI beträgt bei insgesamt 2678 Fällen dieser Anteil 21%, nach SIEBER (141 Fälle) 9%, nach HELLRIEGEL (123 Fälle) 32%, nach GRAEFE und FROHMÜLLER (59 Fälle) 22.0% und nach BARRINGER Und BOENNINGHAUS 75-80%.

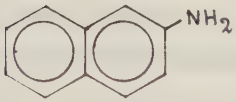
Für die urogene Kanzerogenese im Blasenbereich spricht auch die Tatsache der als im Blut erheblich höheren Konzentration (20-40fach) aromatischer Amine im Harn (FOULGER 1940, BONSER und CLAYSON 1964) sowie die Versuche von HUEPER (1938),MELLORS und HLINKA (1952), BRILL und RADOMSKI (1965) über die Aufnahme aromatischer Amine und ihrer Metaboliten aus dem Urin durch die Epithelzellen der Harnblase. BOYLAND (1958, 1963)schlug einen Mechanismus vor, der erklären würde, weshalb Beta-Naphthylamin zwar Blasenkrebs, aber nicht Krebse anderer Organe und Gewebe induziert. Er stützte sich dabei auf die Ergebnisse von L. BRADSHAW und D.B. CLAYSON, die 1955 festgestellt hatten, daß sowohl Beta-Naphthylamin als auch 4-Aminodiphenyl in erheblichen Mengen in Form von Schwefelsäureestern im Harn von Hunden ausgeschieden werden, bei denen bekanntlich diese Substanzen ein starkes Blasenkarzinogen darstellen. Die folgende Tabelle von BRADSHAW und CLAYSON,zitiert nach HUEPER, die gleichzeitig auch die weiter oben angesprochenen artspezifischen Unterschiede im Metabolismus kanzerogener aromatischer Amine illustriert,veranschaulicht die Ausscheidung von Schwefelsäureestern der aromatischen Amine im Harn bei verschiedenen Tierarten in %:

Tierart	Beta-Naphthylamin	4-Aminodiphenyl
Hund	30 - 70	25 - 40
Ratte	6 - 14	3 - 7
Maus	15	1
Hamster	2 - 6	1 - 2
Meerschweinchen		0

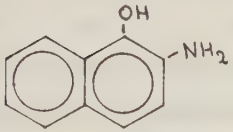
Nach BOYLAND werden die kanzerogenen Metabolite in veresterter inaktiver Form mit dem Harn ausgeschieden, wobei in den Harnwegen durch die Anwesenheit von Esterasen der Ester unter Freisetzung des karzinogenen Metaboliten gespalten wird. Jedoch blieben seine Versuche, den Schwefelsäureester des 2-Amino-1-Naphthols mit Hilfe der Harnsulfatase zu hydrolisieren, erfolglos. BOYLAND schlug daher vor, die Glukuronsäure des 2-Amino-1-Naphthols als präkanzerogen anzusehen, die unter dem Einfluß des Enzyms Beta-Glukuronidase hydrolisiert wird, und so das eigentliche Karzinogen freisetzen würde. Die Beta-Glukuronidase, die glukuronierte Verbindungen in Glukuronsäure und das dazugehörige Aglykon spaltet, entwickelt ihr Aktivitätsoptimum bei einem pH von 4,5, somit ist ihre Aktivität im sauren Harn höher als im Blut oder im Gewebe.

Der BOYLAND'schen These zufolge wäre die krebserzeugende Wirkung somit von der Art der ortho-Aminophenolester oder Äther, sowie der Wirksamkeit der hydrolisierenden Enzyme anhängig (WEICHART).

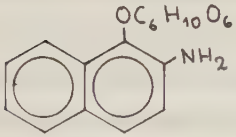
Folgendes Schema nach BOYLAND (1958) stellt den Stoffwechselweg des Beta-Naphthylamins bis zum Feiwerden des kanzerogenen Metaboliten 2-Amino-1-Naphthol im Harn dar:



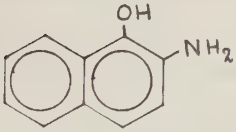
Beta-Naphthylamin
durch Haut, Mund oder Lunge
aufgenommen



Oxidation in der Leber zu
2-Amino-1-Naphthol



Unmittelbare Bindung an Glukuronsäure und Ausscheidung im Harn
als Glukuronid



Spaltung des Glukuronids durch
Beta-Glukuronidase im Harn und
Freiwerden des kanzerogenen
2-Amino-1-Naphthols

Weitere Studien jedoch ließen Zweifel an der Allgemeingültigkeit des von CLAYSON und BOYLAND vorgeschlagenen Konzeptes aufkommen.

DEICHMANN und RADOMSKI (1963) stellten fest, daß Ratten, die mit Beta-Naphthylamin gefüttert wurden, wohl 2-Amino-1-Naphthol-Glukuronid ausschieden, jedoch nicht an Blasentumoren erkrankten. Andererseits scheiden Hunde, die auf Beta-Naphthylamin mit Blasentumoren reagieren, relativ geringe Mengen von 2-Amino-1-Naphtylglukuroniden, aber relativ erhebliche Mengen von 2-Amino-1-Naphthol-Schwefelsäureester aus, die sulfataseresistent sind.

BOYLAND erklärte die geringe Anfälligkeit von Ratten durch die schnelle Passage des Urins bei diesen Tieren, die einer längeren Verweildauer des Karzinogens in der Blase entgegenstehe.

TROLL und NELSON fanden 1958, daß mit Beta-Naphthylamin gefütterte Hunde signifikant kleinere Mengen von 2-Amino-1-Naphthol-Glukuronid ausschieden als bis - 2-Amino-1-Naphtholphosphat, das relativ leicht durch die Phosphordiesterase oder durch Desoxyribonuklease hydrolisiert werden kann.

Obwohl die "Harnverweiltheorie" nicht völlig befriedigen kann, spricht doch vieles dafür, daß die Harnstauung eine nicht unerhebliche Rolle bei der durch aromatische Amine bedingten Kanzerogenese im Bereich der ableitenden Harnwege spielt.

Gegen eine urogene Kanzerogenese sprechen sich die schon anfangs erwähnten Autoren FERGUSON und GAY aus. Anhand morphologischer Befunde vertreten diese Autoren die These, daß die Tumorbildung im Bereich der Blase durch im Blut kreisende Karzinogene verursacht wird. Dafür spricht ihrer Ansicht nach der subepitheliale Beginn der Geschwulstbildung. Ihren Beobachtungen zufolge treten zunächst Gefäßneubildungen im Bereich der Submucosa auf, während

sich Epithelveränderungen erst anschließend entwickeln. Die überwiegende Geschwulstlokalisation im Blasenboden und in der Nähe des Trigonums interpretieren sie mit der reichen Gefäßversorgung in dieser Blasengegend. - MÜLLER stellte bei exponierten Arbeitern bei der Cystoskopie häufig umschriebene Teleangiektasien und submucöse Veränderungen fest, die u.a. auch von SIMON als präkanzeröse Veränderungen angesehen werden. Die Diskussion über die Pathogenese der Aminotumoren hat nur vordergründig einen rein akademischen Charakter. Die Annahme der hämatogenen Kanzerogenese würde nämlich logisch zu der Folgerung führen, daß karzinogene aromatische Amine beim Menschen imstande wären, auch Geschwülste anderer Organe als der ableitenden Harnwege zu verursachen, was erhebliche versicherungsrechtliche Konsequenzen u.a. auch für die Beurteilung von Fällen multipler Tumoren bei entsprechender beruflicher Exposition nach sich ziehen würde. (27 , 28, 31, 32, 33, 35, 51, 53, 66, 67, 68, 83, 118, 119, 125, 131, 145, 152, 155, 156, 169).

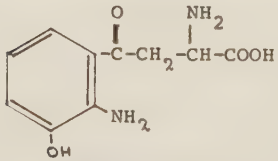
6. Außerberufliche Noxen und Neubildungen der ableitenden Harnwege

Da bei weitem nicht alle Neubildungen der Harnwege beim Menschen auf die Einwirkung kanzerogener aromatischer Amine zurückgeführt werden können, sei hier noch auf einige ätiologische Aspekte der außerberuflichen Kanzerogenese hingewiesen. Auf die Rolle, die eventuell physiologische Trpytophanmetaboliten in der Kanzerogenese spielen könnten, wiesen als erstes Beobachtungen von STOEBER und WACKER hin, die 1910 bei Kaninchen durch äußere Applikation von Indol gutartige Epithelwucherungen der Haut hervorriefen (WEICHARD) Indol ist ein Stoffwechselprodukt des Tryptophans, das sowohl im Darmlumen durch Abbau von Eiweißprodukten durch Darmbakterien entsteht wie auch in der Form von Schwefelsäureestern und Acetaten

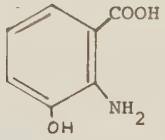
mit dem Harn ausgeschieden wird. Die Ausscheidung von Tryptophanmetaboliten im Harn zeigt erhebliche artspezifische Unterschiede.

So sind Kynurenin und Kynureninsäure die hauptsächlichen mit dem Harn augeschiedenen Tryptophanmetaboliten beim Menschen, beim Hund und bei Ratten. Xanthurensäure findet sich nur beim Menschen und bei Ratten, hingegen nicht bei Hunden und Katzen (YANOFSKY 1955, BUTENAND 1960, GOLDSMITH 1965, BROWN und PRICE 1956).

Nach Implantation von Tryptophanmetaboliten (o-Aminophenole wie: 3-Hydroxykynurenin bzw. 3-Hydroxyanthranilsäure) in die Blase von Mäusen entwickelten sich gut- und bösartige Blasengeschwülste (BOYLAND und WATSON 1956, ALLEN und Mitarbeiter 1957, BOYLAND und Mitarbeiter 1964). Die Ähnlichkeit dieser physiologischen Stoffwechselprodukte des Tryptophans mit einigen industriell hergestellten karzinogenen aromatischen Aminen wirkt in der Tat verblüffend:



3-Hydroxykynurenin



3-Hydroxyanthranilsäure

1959 stellte WALLACE fest, daß der Urin von Blasenkarzinomkranken größere Mengen 3-Hydroxykynurenins und 3-Hydroxyanthranilsäure enthält als der Urin von nicht blasenkarzinomatösen

Personen. Auch PRICE (1964) und HOCHBERG (1972) fanden eine Vermehrung von Tryptophanmetaboliten bei Blasenkranken.

BRYAN berichtete 1964 über die Erzeugung von Harnblasentumoren bei Mäusen durch Implantation von Tryptophanmetaboliten. HOCHBERG erreichte mit der gleichen Methode bei 160 Ratten eine Tumorrate von 43% und stellte gleichzeitig fest, daß Trpytophanmetaboliten das Blasenepithel penetrieren können. Diese Forschungsergebnisse deuten auf die Möglichkeit des Entstehens von Neubildungen der ableitenden Harnwege durch körpereigene Stoffwechselprodukte hin, die möglicherweise eine Erklärung für das Entstehen nicht umweltbedingter Harnwegtumoren bieten. Inwieweit hier ein Vitamin-B_6-Mangel eine Rolle spielen könnte, ist noch nicht ausreichend geklärt. Bekannt ist, daß ein Mangel dieses Vitamins, das als Koenzym eine Rolle im Tryptophanstoffwechsel spielt, diesen erheblich stört.

Unter anderen exogenen Faktoren ist auch die Tatsache bekannt, daß gewisse Medikamente, z.B. Sulfo- und Para-Aminosalicylsäure eine erhöhte Ausscheidung von aromatischen Aminen im Urin verursachen können. Erwähnt seien hier noch Blasentumoren, die infolge einer Infestation mit Schistosoma haematobium auftreten können. Die Weibchen dieser tropischen Wurmart wandern über die Blutbahn in die Gefäße der Harnblase ein,wo sie ihre Eier ablegen. Nach verschiedenen Autoren (zit. nach CASE 1962) beträgt die Koinzidenz zwischen Bilharziose und Blasenkrebs von 4,1 - 39,8 %. Interessanterweise haben Bilharziosepatienten einen erhöhten Beta-Glukuronidasespiegel im Harn und Bilharziosekranke mit Blasenkrebs eine vierfach im Verhältnis zu gesunden Personen erhöhte 3-Hydroxyanthranilsäureausscheidung im Urin. (37, 49, 50, 81, 83, 113, 132).

7. Latenz- und Expositionszeit

Unter Latenzzeit verstehen wir im Folgenden die Zeitdauer ab Beginn des Kontaktes mit der karzinogenen Noxe bis zum Auftreten der der ersten Krankheitssymptome und unter dem Begriff Expositionszeit diejenige Zeit, über welche die Noxe eingewirkt hat. (Zeitraum der Gefährdung). Es ist offensichtlich, daß die Dauer dieser Periode beim Menschen nur schwer bestimmt werden kann. Zuviele Faktoren spielen hier hinein. Es kann daher nur annähernd gelingen, durch ein größeres Beobachtungsgut den statistischen Unsicherheitsbereich einzuschränken. - Zwischen dem Einsetzen der Noxe und der ersten klinischen Manifestation der Erkrankung liegen im Fall der Einwirkung karzinogener aromatischer Amine Jahre, oft Jahrzehnte. GOLDBLATT (1947) führte aus, daß die Latenzzeit selten kürzer ist als 5 Jahre, nach H.C.WILLIAMS (1958) beträgt diese 7 Jahre. Die mittleren Latenzzeiten werden von UEBELIN und PLETSCHER (1954) mit 18,6 Jahren, von GOLDBLATT (1949) mit 18,95 Jahren, von OPPENHEIMER (1927) mit 18,5 Jahren, von BÜTTNER (1931) mit 17,5 Jahren, von ANDERSON (1934) mit 13 Jahren und von MÜLLER (1951) mit 17,5 Jahren angegeben (zit.nach HUEPER). VIGLIANI und BARSOTTI (1962) fanden eine Spannweite von 3,5 - 34 Jahren. Für durch Beta-Naphthylamin induzierte Tumoren wird von TSUJI (1961/62) eine mittlere Latenzzeit von 15,7 Jahren bei einer Spannbreite von 9 - 22 Jahren und von SCOTT (1962) eine mittlere Latenzzeit von 14,8 Jahren mit einer Spannbreite von 2 - 34 Jahren angegeben (zit. nach HUEPER).

Nach TSUJI beträgt die mittlere Latenzzeit für Benzidin 12 Jahre mit einer Spannbreite von 4 - 23 Jahren, nach SCOTT (1962) be-

trägt diese 14,8 Jahre mit einer Spannbreite von 2 - 34 Jahren (zit. nach HUEPER).

Nach HUEPER (1942) werden 50% aller Aminotumoren nach einer Latenzzeit von 10 - 20 Jahren und 90% in weniger als 25 Jahren klinisch manifest. - CASE und Mitarbeiter führten 1954 aus, daß die Latenzzeit vom Typ des karzinogenen aromatischen Amins abhängig ist. Die Ergebnisse solcher Erhebungen sind jedoch äußerst kritisch zu betrachten, da es sich bei den beruflichen Expositionen meist um Mischexpositionen handelt und im nachhinein nicht mehr festgestellt werden kann, welche Substanz bzw. ob nur eine als ätiologischer Faktor des Tumorgeschehens in Frage kommt. Die Expositionszeit ist bei beruflich bedingten Aminotumoren sehr weiten Schwankungen unterworfen. Die kürzesten ermittelten Expositionszeiten wurden von MÜLLER (1951) und GOLDBLATT (1947) mit 3 Monaten für je einen Fall angegeben, von GROSS (1953) mit 6 Monaten. Die längsten Expositionszeiten ermittelten GOLDWATER und Mitarbeiter (1965), sie betrugen 41 Jahre, 44 Jahre bei UEBELIN und PLETSCHER (1954). (zit. nach HUEPER).

Die folgende Aufstellung (zit. nach HUEPER) veranschaulicht die von verschiedenen Autoren ermittelten Expositionszeiten und ihre Schwankungsbreiten:

Autoren		Expositionszeit (Jahre) Spannbreite	Mittelwert
MÜLLER 1949		0,25 - 36	
SCOTT 1962		1 - 40	18
UEBELIN u. PLETSCHER	1954	0,5 - 44	13,7
BILLIARD-DUCHESNE	1960	18 - 37	25
EVANS 1937			12

Der Behauptung HUEPER's, die Expositionsdauer sei einer der wichtigsten Faktoren, der die Tumorrate bei beruflich gegenüber kanzerogenen Aminen Exponierten determiniert, kann nicht unbedingt zugestimmt werden, da es - wie bereits im Abschnitt über die quantitativen Aspekte der chemischen Karzinogenese ausgeführt wurde - praktisch keine unterschwelligen Dosen eines Karzinogens gibt. Es kann nur eingeräumt werden, daß die Latenzzeiten eventuell die Lebenserwartung überschreiten können und somit ein scheinbares Absinken der Tumorrate bei relativ kurzen Expositionszeiten bewirken können.

(42, 68, 83, 93, 99, 100, 101, 142, 159, 169).

8. Eintrittspforten, Symptomatologie und Krankheitsverlauf

Die Aufnahme kanzerogener aromatischer Amine kann grundsätzlich über die Atemwege in Form von Dämpfen oder Stäuben, über die Haut (wobei die Fettlöslichkeit eine gewisse Rolle spielt) oder über den Magen-Darmtrakt erfolgen. Sowohl der Inhalationsweg wie auch die Aufnahme über den Magen-Darmtrakt spielen heutzutage eine untergeordnete Rolle. In den Anfängen der Anilinfarbenproduktion kam diesen Aufnahmewegen wohl eine Bedeutung zu: dem Inhalationsweg bedingt durch die verhältnismäßig primitive Technologie, der Aufnahme durch den Magen-Darmtrakt infolge mangelhafter Arbeitshygiene. - Eine wichtige Rolle spielt die Hautresorption, wobei die Hautwärme und Transpiration die Aufnahme von kanzerogenen aromatischen Aminen begünstigen (WEICHARD). Die Verunreinigung der Kleidung spielt bei der Aufnahme durch die Haut eine große Rolle, wie schon GOLDBLATT 1949 feststellte, indem er in der Arbeitskleidung bis zu mehreren Gramm aromatischer Amine nachweisen konnte. Bei der Aufnahme aromatischer Amine treten keine Lokalwirkungen auf. Nach einer längeren Latenzzeit entwickeln sie ihre Wirkung im Bereich der ableitenden Harnwege, wo sie zu chronischen Reizzuständen, gutartigen Neubildungen (Papillomen) und bösartigen Neubildungen (Karzinomen) führen können.

Das Kardinalsymtom bei Neubildungen der Harnwege ist die Makrohämaturie. Sie tritt nach verschiedenen Urologen (ASH, MINDER, WALLER und HAMER, KRETSCHMER) in 70 - 90% der Fälle auf (zit. nach STEINHAUS). Es ist aufgrund des uns vorliegenden Materials

anzunehmen, daß die Mikrohämaturie immer mehr als Leitsymptom auftreten wird, was mit der steigenden ärztlichen Überwachung der gefährdeten Berufsgruppen sowie mit der Anzahl der Urinuntersuchungen überhaupt zusammenhängt.

Als Neben- und Begleitsymptom treten Pollakisurie (52%), schmerzhaftes Wasserlassen (33%), Dysurie (32%) sowie bei einer Abflußbehinderung durch den Tumor oder durch eine Infektion der Harnwege Harnleiterkoliken und klopfschmerzhafte Nierenlager auf (WILDBOLZ 1959, HEISE 1964) (zit. nach STEINHAUS).

Der Krankheitsverlauf ist von der Art der Schleimhautveränderung sowie von der Therapie abhängig. Die chronischen Reizzustände der Blasenschleimhaut, die ihren Sitz hauptsächlich im Bereich des Trigonum in der Gegend des Orificium internum und ausnahmsweise auch im Bereich der hinteren Harnröhre haben, verursachen - abgesehen von leichten Miktionsbeschwerden und einer Mikrohämaturie - keine Beschwerden. Cystoskopisch imponiert in diesen Fällen eine leichte Vermehrung der Gefäßzeichnung in der Gegend des Blasenhalses sowie eine fleckförmige Rötung mit Aufrauhung der Schleimhaut und kleinen Blutungsbezirken. Die Schleimhautreizungen können mit verschiedener Intensität, in Extremfällen auch in der Form einer härmorrhagischen Cystitis auftreten, die mit heftigen Beschwerden und starker Hämaturie einhergehen. Cystoskopisch finden sich in solchen Fällen mehr oder minder ausgedehnte flächenhafte epitheliale Blutungen, die sich auch über die gesamte Blasenschleimhaut ausdehnen können (Pupura vesicae), meist aber auf die Gegend des Trigonum be-

schränkt bleiben. Im allgemeinen erfolgt eine Rückbildung dieser Veränderungen innerhalb von 2-3 Wochen, ohne daß es später zwangsläufig zu einer Geschwulstbildung kommen muß. Papillome, die ihren Sitz vorwiegend im Bereich des Trigonums mit Bevorzugung der Gegend der Ureteröffnungen haben, entwickeln sich meist symptomlos, bis sie infolge Miktionsbeschwerden oder einer plötzlich auftretenden Hämaturie cystoskopisch diagnostiziert werden. Papillome haben eine ausgesprochene Rezidivneigung. Sie können bösartig entarten und durch Störungen im Harnabfluß zu tödlich verlaufenden Pyelonephritiden führen.

Bösartige Aminotumoren sind epithelialer Natur und treten meist in Form breit aufsitzender Zottenkrebse auf. Sie zeigen keine bestimmte Lokalisation, sondern befallen alle Stellen der Blasenwand mit etwa der gleichen Häufigkeit. Im weiteren Verlauf kommt es zur Durchwucherung der Blasenwand und zur Metastasierung.

Die Metastasierung scheint überwiegend auf lymphatischem Wege zu erfolgen. Sie hängt von der Tiefe der Infiltration der Blasenschichten ab. Im Stadium B_1 muß in 20 - 30% der Fälle, im Stadium B_2 in 25 - 40% der Fälle, im Stadium C in 100% der Fälle mit Metastasen gerechnet werden (JEWETT und Mitarb. 1964). Die Metastasenhäufigkeit liegt nach klinischen Angaben im Mittel bei 14%, Autopsien zufolge jedoch bei 42%. Die Häufigkeit des Befalls der Organe mit Metastasen des Blasenkrebses läßt sich wie folgt aufschlüsseln:

Lymphknoten (51%), Lungen (40%), Knochen (37%), Leber (13%), Nebennieren (12%), Intestinum (12%), Herz (8%).
Seltener sind Metastasen der Haut, der Prostata, des Pankreas, der Milz oder der Niere (6%) (STEINHAUS).

Wie aus dieser Zusammenstellung ersichtlich ist, sind die regionalen Lymphknoten das von Blasenkarzinommetastasen bevorzugte Organ. Der weitere Verlauf der Erkrankung wird zunehmend durch Anämie, Metastasensymptome, progrediente Niereninsuffizienzerscheinungen und schließlich durch eine Urämie geprägt. Insgesamt bestehen keine Unterschiede im klinischen Verlauf zwischen Aminotumoren und spontanen Geschwülsten der ableitenden Harnwege.
(10, 11, 83, 169, 171, 176).

9. Pathologische Anatomie, Histologie, klinische Klassifikation der Tumoren

Anatomo-pathologisch unterscheiden sich die Aminotumoren nicht von Spontangeschwülsten.
Gemäß der Tumor-Nomenklatur der UICC treten in den Harnwegen Papillome und Übergangszellkarzinome auf, die,histologisch gesehen, verschiedene Grade der Differenzierung aufweisen können.
Von dem äußeren anatomo-pathologischen Bild her kann man 3 Grundtypen der Tumoren unterschieden:

1. den papillären Tumor, der im wesentlichen in Richtung Blasenlumen wächst,
2. den soliden Tumor, der vor allem die Tiefe der Blasenwand infiltriert.

3. den gemischten papillär-soliden Tumortyp, der die Merkmale beider Typen aufweist.

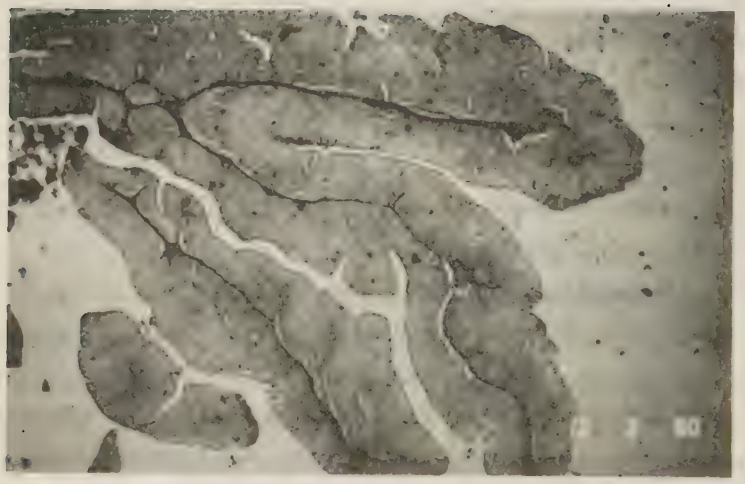
Histologisch lassen sich die Tumoren der Harnwege wie folgt einteilen:

1. das Papillom,
2. das differenzierte Übergangszellkarzinom,
3. das undifferenzierte oder anaplastische Übergangszellkarzinom,
4. das Plattenepithelkarzinom,
5. das Adenokarzinom und
6. andere Arten bösartiger Tumoren.

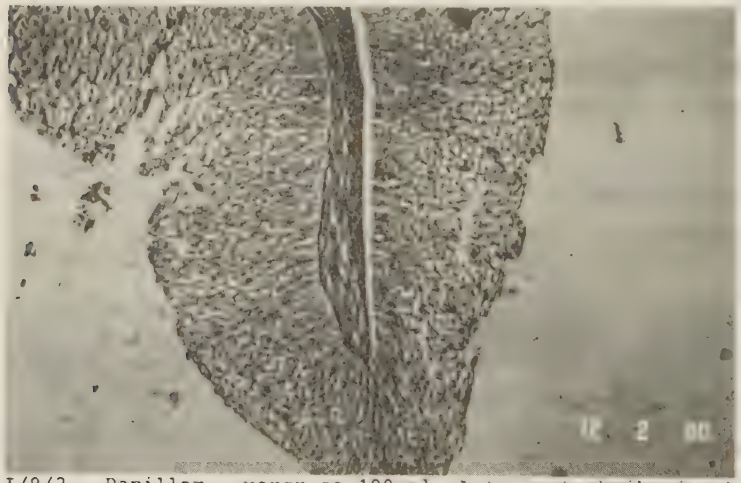
Es gibt einige klinische Einteilungen, von denen die vielleicht bekannteste die nach JEWETT (1942) in der Modikfikation von MARSHALL und WHITMORE (1956) ist:

O) Der Tumor ist auf die Mucosa beschränkt.
A) Die Submucosa ist infiltriert.
B) Der Tumor hat auf die Muscularis übergegriffen.
B_1) Weniger als die halbe Muscularis ist infiltriert.
B_2) Mehr als die halbe Muscularis ist infiltriert.
C) Der Tumor reicht bis ins perivesikale Fettgewebe.
D) Lymphknotenmetastasen sind vorhanden.

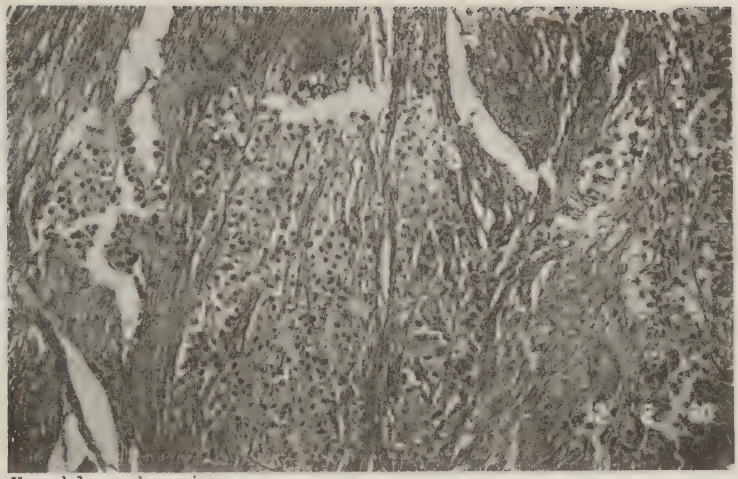
Die neueste klinische Einteilung ist die TMN-Klassifizierung der UICC von 1962. Das System TMN (Tumor, Metastasis, Node) unterscheidet folgende Stadien der lokalen Tumorinfiltration: T 1 mukös, T 2 muskulär, T 3 perivesikal und T 4 Beckenverwachsungen (84, 85, 86, 103, 113).



I/9/1 Papillom. vergr. ca 20mal, Leitz Periplan
Kodak Ektachrome Kunstlichtfilm, Canon A-1
Mikrozwischenstück, Data back.

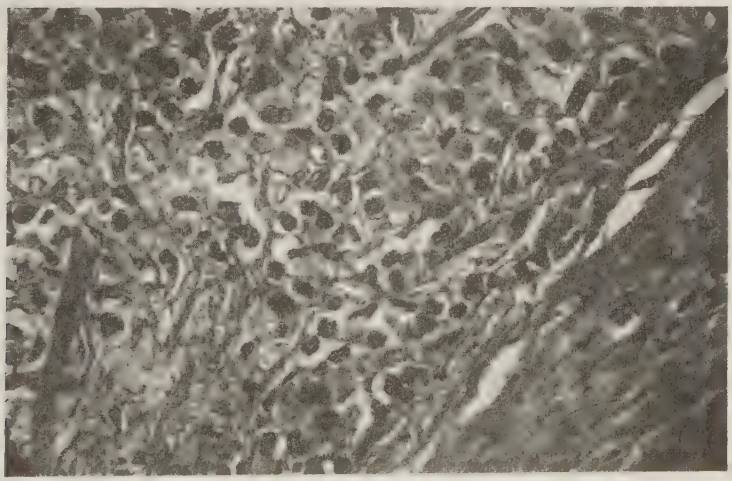


I/9/2 Papillom. vergr.ca 190mal, Aufnahmetechnik wie oben
Histologisches Präparat: Pathologisches Institut
der Universität Düsseldorf, Vorstand: Prof.Dr.med.Hort



I/9/3 Harnblasenkarzinom.

Vergr. ca 190x, Leitz Periplan, Kodak Ektachrome Kunstlichtfilm, Canon A-1, Mikrozwischenstück, Data back.



L/9/4 Harnblasenkarzinom.

Vergr. ca 900x, Leitz Periplan, Blaufilter,
Agfa Professional 50 Tageslichtumkehrfilm, Exakta Varex II a
Mikrozwischenstück, 1/2 Sek.
Histologisches Präparat: Pathologisches Institut des
Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin,
Vorstand: Prof.Dr.med. F.Stein. (alle Mikrofotografien vom Autor)

10. Diagnostik, Therapie, Prognose

Da das Leitsymptom der Ersterkrankung der Harnwege durch aromatische Amine eine Hämaturie ist, kommt der mikroskopischen Untersuchung des Harnsediments eine ausschlaggebende Bedeutung zu. Der Harn exponierter Personen sollte daher in 4wöchigen Abständen untersucht werden. Als schonende diagnostische Methode ist die zytologische Untersuchung des Urinsediments nach PAPANICOLAOU (1947) zu empfehlen, eine Methode, die sich in den letzten Jahren steigender Beachtung erfreut. UTZ und ZINKE (1974) fanden bei allen untersuchten Blasenkarzinompatienten einen positiven zytologischen Befund. Die wichtigste Methode, eine Harnblutung oder einen suspekten zytologischen Befund abzuklären, ist die Cystoskopie mit eventuell folgender Biopsie, um den erhobenen Befund histologisch zu untermauern. Weitere diagnostische Methoden sind die Infusionsurographie, die nicht ganz unproblematische Lymphographie sowie die selektive Beckenangiographie.

Die Neubildungen der Harnwege können chirurgisch, strahlentherapeutisch und zytostatisch behandelt werden, wobei der Wert der letzteren Behandlungsmethode umstritten ist. (EDLAND und Mitarb. 1970, PRONT 1970).

Die am häufigsten angewandte chirurgische Behandlungsmethode ist die transurethrale Elektroresektion. Es folgen die Blasenresektion und die radikale Cystektomie mit nachfolgender Harnleiterverpflanzung. Das Problem der Harnleiterverpflanzung ist bisher noch nicht befriedigend gelöst. Man unterscheidet folgende Verpflanzungsmethoden:

die Ureterosigmoidostomie, die cutane Ureteroileostomie (Ileum conduit), das Sigma-Conduit, die Rektumblase und die Ureterocutanostomie.

Erwähnt sei hier noch eine moderne Methode der Elektrokoagulation von Blasengeschwülsten transurethral mit Hilfe eines Neodym-YAG-Lasers. Diese Methode erlaubt es, homogene Nekrosezonen zu setzen, die die gesamte Blasenwand betreffen, ohne diese zu perforieren, was einer unblutigen Blasenteilresektion gleichkommt (MATOUSCHEK).

In der radiologischen Therapie der Blasengeschwülste werden die externe Bestrahlung mit Hochvoltröntgengeräten oder mit Telegammabestrahlung, die interstitielle Bestrahlung mit der Implantation von Radium sowie die intrakavitäre Bestrahlung mit Hilfe flüssiger oder fester Strahlenquellen, die mittels Spezialballonkatheter in die Blase eingeführt werden, durchgeführt.

Proben einer Chemotherapie von Blasentumoren wurden mit Endoxan (KLINGELHÖFER 1961), mit Trenimon (KLEIBEL, MARQUARD und TEITZEL) und mit Bleomycin (VÖLTER, STACHLER, 1971) sowie mit 5-Fluoracil ohne größeren Erfolg durchgeführt. Nach ZINGG (1969) und MANCALUSO (1971) scheint sich die Anwendung heute bekannter Chemotherapeutika, wie z.B. das Thio-Tepa, bei Befall der Blase durch multiple Papillome eher auf eine Tumorprophylaxe als auf eine kurative Tumortherapie zu beziehen.

Die Reizzustände der Blase bilden sich gewöhnlich in 2-3 Wochen zurück und haben nicht unbedingt eine Tumorentwicklung zur Folge. Die Prognose bei gutartigen Papillomen ist nicht sehr günstig infolge ihrer Neigung zu Rezidiven und zur malignen Entartung. Tritt eine maligne Entartung ein, so sind die Mortalitätszahlen sehr hoch. Von 686 in den Jahren 1960 - 1973 im Strahleninstitut der AOK Köln behandelten Patienten mit Blasentumoren verstarben insgesamt 43 während der Behandlung. 54,6% der Verbliebenen überlebten das erste Jahr, 27.7% das dritte Jahr und 14,9% das fünfte Jahr (K.B.SCHMIDT).

Die folgende Tabelle nach ALKEN und STRAHLER "Lehrbuch der Urologie" (1973) veranschaulicht die Fünfjahresüberlebenszeit von Blasenkarzinomkranken in Abhängigkeit von der Behandlungsmethode anhand einer 10jährigen Zusammenstellung aus 12 amerikanischen Kliniken, wobei jeweils die besten Resultate berücksichtigt wurden:

Tumorstadium	Bestrahlung	Elektro-resektion	Cystektomie		
			partiell	total	radikal
	%	%	%	%	%
x	47				
T 1		81	70		
T 2		56	22	52	47
T 3	25	23		50	21
T 4		7	8	20	3

Diese Zahlen weisen in aller Dringlichkeit darauf hin, wie wichtig die Früherkennung der Blasentumoren für den späteren Therapieerfolg ist und begründen die Durchführung möglichst umfassender und regelmäßiger Vorsorgeuntersuchungen. (6, 7, 14, 23, 25, 75, 87, 102, 103, 105, 110, 112, 113, 126, 128, 139,148, 150, 161, 169, 171,176).

II. Teil: Versicherungsrechtliches

1. Die beruflich bedingten Erkrankungen der ableitenden Harnwege durch aromatische Amine im Versicherungsrecht - Rechtliche Grundlagen

Die Erkrankungen der ableitenden Harnwege durch aromatische Amine stellen eine sogenannte entschädigungspflichtige Berufskrankheit dar. Berufskrankheit im Sinne des Gesetzes ist eine Erkrankung, die in der Anlage 1 der jeweils geltenden sogenannten Berufskrankheitenverordnung aufgeführt ist. Versicherungsrechtlich unterliegen die Berufskrankheiten der Unfallversicherung, einem Zweig der Sozialversicherung. Rechtliche Grundlage dafür ist der § 551 Abs.1 der Reichsversicherungsordnung, der bestimmt, daß gewisse Erkrankungen "die nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft durch besondere Einwirkungen verursacht sind, denen bestimmte Personengruppen durch ihre Arbeit in erheblich höherem Grade als die übrige Bevölkerung ausgesetzt sind," als Arbeitsunfall gelten.

Wie eine Berufskrankheit kann nach § 551 Abs.2 auch eine Erkrankung entschädigt werden insofern "nach neuen Erkenntnissen die übrigen Voraussetzungen des § 551 Abs.1 RVO erfüllt sind." Der Terminus "neue Erkenntnisse" bedeutet,

daß diese nach Inkrafttreten der zur Zeit gültigen Berufskrankheitenverordnung gewonnen wurden.

Eine kurze Übersicht über die geschichtliche Entwicklung der Unfallversicherung, der Ausdehnung der Unfallversicherung auf die Berufskrankheiten in Deutschland sowie die versicherungsrechtlichen Voraussetzungen der Entschädigungen von Erkrankungen der ableitenden Harnwege durch aromatische Amine sei hier gegeben:

Das Recht auf Unfallversicherung war ursprünglich durch ein Gesetz vom 4.7.1884 für gewerbliche Betriebe eingeführt worden. Ihm folgten Gesetze für die Land- und Forstwirtschaft, für das Baugewerbe und die Seefahrt vom 5.5.1886 und vom 13.7.1887, nachdem bereits in dem Gesetz betreffend Unfall- und Krankenversicherung der in den land- und forstwirtschaftlichen Betrieben beschäftigten Personen vom 5.5.1886 eine Ausdehnung der damaligen Versicherungsgebung erfolgt war. Diese Unfallversicherungsgesetze erhielten sämtlich durch Gesetze vom 30.7.1900 eine neue und verbesserte Fassung. Das Invalidenversicherungsrecht war zunächst durch das Gesetz vom 22.7.1889 eingeführt worden, das am 13.7.1899 novelliert wurde und bis zum Inkrafttreten des Vierten Buches der RVO am 1.1.1912 gültig war. Alle diese Gesetze wurden von der RVO abgelöst. Die deutsche Sozialversicherung, deren rechtliche Grundlage die Reichsversicherungs-

ordnung darstellt, hat die Aufgabe, den Arbeitnehmer und seine Hinterbliebenen gegen die dauernden oder vorübergehenden wirtschaftlichen Folgen der Wechselfälle des Lebens zu schützen. Die RVO umfaßt die Krankenversicherung, Unfallversicherung, Invaliden- und die See-Unfall-Versicherung.

Die Unfallversicherung beschäftigt sich mit Krankheit, Erwerbsunfähigkeit und Tod als Folge eines bestimmten Ereignisses, des Unfalls. Sie erbringt gleichartige Leistungen wie die Krankenversicherung und die Zweige der Rentenversicherung.

Im Unterschied aber zu anderen Versicherungszweigen erbringt die Unfallversicherung bezüglich Maß und Inhalt durchschnittlich günstigere Leistungen. Zunächst ist im Vergleich zur Krankenversicherung der Anspruch auf Sachleistungen der Krankenbehandlung zeitlich nicht beschränkt. Ferner sind die Geldleistungen höher, und Renten werden im Gegensatz zu anderen Versicherungen nicht nur bei Invalidität oder Berufsunfähigkeit, sondern auch bei niedrigeren Graden der Minderung der Erwerbsfähigkeit auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt (MdE) gewährt. Auch für die Witwe ist die Unfallversicherung günstiger, da diese im Gegensatz zu der Invalidenversicherung auch der erwerbsfähigen Witwe eine Witwenrente zusichert (§§ 588, 930, 1065, 1258 der RVO). Diese Besserstellung ist durch die Tatsache ermöglicht, daß die gesetzliche Unfallversicherung nur Schädigungen durch Unfallgefahren des Berufs (Betriebsunfälle) entschädigt. Somit wird

im Gegensatz zu anderen Versicherungen in der Unfallversicherung die Ursache des Körperschadens berücksichtigt.

Die Träger der gesetzlichen Unfallversicherung sind der Bund, die Länder, die Bundesanstalt für Arbeit, die Gemeinden, die Gemeindeunfallversicherungsverbände, die Bundesbahn, die Bundespost und zu 90% die Berufsgenossenschaften (34 gewerbliche Berufsgenossenschaften, 19 landwirtschaftliche BG'en und die See-Berufsgenossenschaft). Die Berufsgenossenschaften sind Körperschaften des öffentlichen Rechtes, die sich unter staatlicher Aufsicht selbst verwalten. Die Mittel zur Deckung der Aufwendungen der Berufsgenossenschaften werden ausschließlich durch das Umlageverfahren der nachträglichen Bedarfsdeckung unter Berücksichtigung der gezahlten Lohn- und Gehaltssummen, sowie der Einstufung des Unternehmens in den sogenannten Gefahrentarif von den Unternehmen erbracht. Diese Art der Organisation der Unfallversicherung hat den auf der Hand liegenden Vorteil, daß Unfallrenten auch nach Auflösung des Unfallbetriebes weitergezahlt werden können. Die wesentlich günstigeren Leistungen der Unfallversicherung sind mit der Offenkundigkeit der betrieblichen Verursachung sowie mit der Härte begründet, mit der der Verletzte oder seine Hinterbliebenen von dem Unfall betroffen werden. Oft handelt es sich um jüngere Menschen, bei denen die Leistungen der Rentenversicherung mangels Erfüllung der Wartezeit noch nicht oder nur in unzureichendem Maße in Betracht kommen. Mit Recht wurde geltend gemacht, daß alle diese Gründe auch auf andere beruflich bedingte Erkran-

kungen zutreffen. Wie bei Unfällen ist auch ein Zusammenhang zwischen betrieblicher Tätigkeit und einer solchen Erkrankung offenkundig und der Eintritt einer Frühinvalidität oft gegeben. Während früher nur der Unfallverletzte in den Genuß der günstigen Leistungen der Unfallversicherung kam, war der Berufskranke zunächst auf die zeitlich beschränkte Hilfe der Krankenversicherung und im Falle nicht erfüllter Wartezeiten der Rentenversicherung auf die Hilfe der Familie oder der öffentlichen Fürsorge angewiesen. Es ist daher nur recht und billig, daß der Betrieb für die durch ihn verursachten gesundheitlichen Schäden genau wie bei Unfällen aufkommt. Die gesetzliche Unfallversicherung nämlich, die die Haftpflicht der Unternehmer ablöst, geht finanziell ausschließlich zu Lasten der Unternehmerschaft. Nun war das Bedürfnis nach Ausdehnung der Unfallversicherung in Deutschland wegen der frühen Entwicklung der Kranken- und Invalidenversicherung nicht so akut wie in anderen Ländern. Gleichwohl wurde das Begehren nach ausreichender Versicherung bei Berufskrankheiten immer dringender. Nicht ausreichende arbeitsmedizinische Erkenntnisse über das Wesen der beruflich bedingten Erkrankungen, Definitions- und Abgrenzungsschwierigkeiten führten noch bei dem Erlaß der RVO zur Ablehnung der Anträge auf Ausdehnung der Unfallversicherung auf die Berufskrankheiten. Der Gesetzgeber übertrug jedoch dem Reichsrat die Befugnis, durch Beschluß die Unfallversicherung auf bestimmte gewerbliche Berufskrankheiten auszudehnen und dementsprechend besondere Vorschriften zu erlassen (§ 547 RVO).

Gemäß Art. 179 Abs. 2 der Verfassung des Deutschen Reiches vom 11. August 1919 ging diese Befugnis auf die Reichsregierung

über, die zum Erlaß einer Verordnung aufgrund des § 547 RVO gem. Art. 179 Abs. 2 in Verbindung mit Art. 77 Satz 2 der Verfassung vom 11.8.1919 dazu die Zustimmung des Reichsrates haben mußte. Der Ausbruch des Ersten Weltkrieges verhinderte zunächst den Erlaß entsprechender Rechtsvorschriften. Während des Weltkriegs ergingen lediglich 2 Verordnungen (vom 12.10.1917 RGBl S. 900 und vom 9.12.1918 RGBl S. 1439), die nicht auf § 547 RVO basierten, wonach bei Todesfällen, die auf die Einwirkung gewisser Stoffe bei der Herstellung von Kriegsbedarf zurückzuführen waren, die Hinterbliebenen aus der Unfallversicherung entschädigt wurden. Der Entwurf der ersten Verordnung über die Ausdehnung der Unfallversicherung auf Berufskrankheiten wurde vom Reichsarbeitsministerium am 7.2.1925 dem Reichsrat und dem vorläufigen Reichswirtschaftsrat vorgelegt. Der hauptsächlich aufgrund von Anträgen der Reichsregierung vom Reichsrat geänderte Entwurf wurde auf der Sitzung vom 12.5.1925 beschlossen und am 15.5.1925 in der Nr. 20 des RGBl Teil 1 auf S. 69 veröffentlicht. Die Verordnung trat am 1.7.1925 in Kraft. Die Verordnung führte 11 Berufskrankheiten auf, unter denen unter der laufenden Nummer 5 "Erkrankungen durch Benzol und seine Homologen" sowie "Erkrankungen durch Nitro- und Amidoverbindungen der aromatischen Reihe" auch die Aminotumoren erfaßt wurden.

Kurz nach Inkrafttreten dieser Verordnung wurde durch die Art. 3, 47, 64 des Zweiten Gesetzes über Änderungen in der Unfallversicherung vom 14.7.1925 (RGBl I S. 97) das Wort "gewerbliche" in § 547 RVO gestrichen und die Befugnis dieses Paragraphen auf die landwirtschaftliche und See-Unfallversicherung ausgedehnt. Dadurch wurde die Möglichkeit geschaffen, die Unfallversicherung

auf jede Art von Berufskrankheiten auszudehnen. Durch das Dritte Gesetz über Änderungen der Unfallversicherung vom 20.12. 1928 erhielt Art. 5 des Gesetzes (§ 547 RVO) folgende Fassung: "Die Reichsregierung kann durch Verordnung bestimmte Krankheiten als Berufskrankheiten bezeichnen. Auf solche Krankheiten findet die Unfallversicherung Anwendung ohne Rücksicht darauf, ob die Krankheit durch einen Unfall oder durch eine schädigende Einwirkung verursacht ist, die nicht den Tatbestand des Unfalls erfüllt. Die Reichsregierung kann die Durchführung der Unfallversicherung bei Berufskrankheiten und Art und Voraussetzung ihrer Entschädigung regeln."

Der Reichswirtschaftsrat führte seine Beratungen über den ersten Entwurf der Berufskrankheitenverordnung unter Einschluß von Vertretern der ärztlichen Wissenschaft und der Arbeitgeber- und Arbeitnehmerverbände weiter. Unter Berücksichtigung dieser Beratungen und weiterer Forschungsergebnisse wurde vom Reichsarbeitsministerium am 12.11.1928 der Entwurf einer 2. Verordnung über die Ausdehnung der Unfallversicherung auf Berufskrankheiten dem Reichsrat vorgelegt. Die 2. Verordnung trat am 11.2.1929 in Kraft (RGBl Teil I, S. 27) und setzte gleichzeitig die Verordnung vom 12.5.1925 förmlich außer Kraft. Die Zahl der in ihr aufgeführten Berufskrankheiten hatte sich im Verhältnis zur 1. Verordnung verdoppelt und betrug jetzt 22. Die "Erkrankungen durch Nitro- und Amidoverbindungen der aromatischen Reihe" und somit auch die Aminotumoren waren in der 2. Verordnung unter der laufenden Nummer 6 aufgeführt.

Erfahrungen der Handhabung der 2. Verordnung, die sowohl von Versicherungsträgern und Staatlichen Gewerbeärzten, wie auch

von der Verwaltung und der Rechtsprechung gemacht wurden, führten zur Formulierung der 3. Verordnung über die Ausdehnung der Unfallversicherung auf Berufskrankheiten am 16.12.1936, die am 1.4.1937 in Kraft trat. in dieser Verordnung wurden bereits 26 Berufskrankheiten aufgeführt, wobei zum ersten Mal Aminotumoren gesondert unter der laufenden Nummer 4 der Verordnung als "Erkrankungen an Krebs oder anderen Neubildungen sowie Schleimhautveränderungen der Harnwege durch aromatische Amine" aufgeführt wurden. Die 3. Verordnung brachte gewisse Veränderungen des Berufskrankheitenverfahrens mit sich. So wurde das Verfahren in der ersten Instanz vom Reichsversicherungsamt losgelöst und dem Versicherungsträger sowie dem Staatlichen Gewerbearzt übertragen. Ferner wurde der Kreis der in die Unfallversicherung einbezogenen Krankheiten sowie der Unfallversicherung unterliegenden Betriebe erweitert.

Die Voraussetzungen für die Entschädigung gewisser bisher schon erfaßter Berufskrankheiten (Silikose, berufliche Hauterkrankungen) wurden geändert bzw. neu geregelt. Gleichzeitig wurde die mit der 2. Verordnung begonnene Herausgabe von Kommentaren (Merkblättern) zur Berufskrankheitenverordnung unter maßgeblicher Beteiligung der Staatlichen Gewerbeärzte weitergeführt. Die 3. Verordnung erhielt durch die 4. Verordnung vom 29.1.1943 eine Neufassung.

Die 4. Verordnung umfaßte schon 27 Berufskrankheiten. "Schleimhautveränderungen und Neubildungen der ableitenden Harnwege durch aromatische Amine" waren in dieser Neufassung weiterhin unter der laufenden Nummer14 aufgeführt.

Die 5. Berufskrankheitenverordnung vom 26.7.1952 beschränkte sich auf Ergänzung und Neubekanntmachung der Liste der Berufskrankheiten, ohne das bisherige Verfahrensrecht zu ändern. Insbesondere wurde die Rückwirkungsklausel neu gefaßt. Die 5. Verordnung umfaßte eine Liste von 40 entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten. "Krebs und andere Neubildungen sowie Schleimhautveränderungen der Harnwege durch aromatische Amine" wurden innerhalb der 5. Verordnung unter der laufenden Nummer 18 aufgelistet.

Die 6. Verordnung über die Ausdehnung der Unfallversicherung auf Berufskrankheiten vom 28.4.1961 umfaßte 47 entschädigungspflichtige Berufskrankheiten. Sie berücksichtigte so wie die 5. Verordnung gewisse Kautelen des Grundgesetzes und setzte mit Ausnahme der Lärmschwerhörigkeit die Grenze der Rückwirkungsklausel für Versicherungsfälle mit dem 1. Januar 1952 fest. Erkrankungen der ableitenden Harnwege durch kanzerogene aromatische Amine wurden unter der laufenden Nummer 1 der Berufskrankheitenliste als "Schleimhautveränderungen, Krebs und andere Neubildungen der Harnwege durch aromatische Amine" aufgeführt.

Im Zusammenhang mit der Neuregelung und Ergänzung des Dritten Buches der Reichsversicherungsordnung durch die Fassung des Unfallversicherungs-Neuregelungsgesetzes (UVNG) vom 30. 4. 1963 (BGBl I S. 241 - 291) wurde die 7. Berufskrankheitenverordnung (BKVO) vom 20.6.1968 am 1.7.1968 in Kraft gesetzt. Auch die 7. BKVO umfaßte 47 Krankheiten, die die im § 551 Abs. 1 RVO geforderten Voraussetzungen zur versicherungsrechtlichen Anerkennung als Berufskrankheit erfüllen. In der Anlage I der 7. BKVO

(Berufskrankheitenliste) ist die sogenannte Unternehmensspalte weggefallen. Durch das Inkrafttreten dieser Verordnung wurden u.a. auch die früheren Berufskrankheitenverordnungen außer Kraft gesetzt. Die laufende Nummer sowie die Bezeichnung der durch aromatische Amine verursachten Erkrankungen der ableitenden Harnwege blieben unverändert. Mit dieser Verordnung vom 8.12.76 hat die Bundesregierung mit Zustimmung des Bundesrates die 7. BKVO geändert. Die offizielle Bezeichnung dieser Veränderungsordnung lautet "Verordnung zur Änderung der 7. Berufskrankheitenverordnung vom 8. Dezember 1976." Sie trat am 1.1.1977 in Kraft und stellt die heute rechtsgültige Form der 7. BKVO dar. die Berufskrankheiten wurden neu geordnet, einige neu eingeführt und eine Dezimalklassifizierung der Berufskrankheitenliste eingeführt. Die Anlage I dieser Neufassungsverordnung umfaßt eine Liste von insgesamt 55 Berufskrankheiten. Aminotumoren werden gleichlautend mit dem Text der 7. BKVO unter der laufenden Nummer 1301 geführt.

Die rechtliche Voraussetzung zur Anerkennung von Schleimhautveränderungen oder Neubildungen der Harnwege wie auch jede Erkrankung gemäß § 551 Abs. 1 oder Abs. 2 RVO in der Fassung des UVNG vom 30.4.1963 als Berufskrankheit ist dann gegeben, wenn der zweifache Kausalzusammenhang: 1. der Beschäftigung im Betrieb und der schädigenden Einwirkung und 2. zwischen der schädigenden Einwirkung und der Schädigung mit ausreichender Wahrscheinlichkeit bejaht werden kann.

Mit anderen Worten: Die zur Feststellung des doppelten Kausalzusammenhanges "notwendigen Tatsachen müssen so wahrscheinlich

- also nicht nur möglich - sein, daß sich vernünftigerweise die richterliche Überzeugung darauf gründen kann" (BSG v. 2.6.1959 in Kartei Nr. 3613 zu § 642 RVO). Praktisch bedeutet der Begriff der versicherungsrechtlichen Wahrscheinlichkeit demnach, daß über die Hälfte (über 50%) der vorliegenden Tatsachen für einen solchen Zusammenhang sprechen müssen.

Die rechtsverbindliche Definition der "Einwirkung" ist in der Anlage 5 der "Verordnung für gefährliche Arbeitsstoffe" (Arbeitsstoffverordnung ArbStoffV) vom 17.9.1971 (BGBl I S.1609) in der Neufassung vom 8.9.1975 (BGBl I S. 2493) sowie im Teil 2 dieser Verordnung in den "Technische(n) Regeln für gefährliche Arbeitsstoffe" (TRgA) Nr. 101 gegeben. Die "Technische(n) Regeln für gefährliche Arbeitsstoffe" werden von dem Ausschuß für gefährliche Arbeitsstoffe (AGA) aufgestellt, von ihm der Entwicklung entsprechend angepaßt und von der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Unfallforschung (BAU) in Dortmund herausgegeben.

Anlage 5 Abs. 1 Pkt. 2 der ArbStoffV sowie die TRgA 101 Abs. 1 Pkt. 3 besagen: "Beim Umgang mit krebserzeugenden Stoffen ist das Vorliegen einer Einwirkung in der Regel zu unterstellen." Diese Definition stimmt mit den Ausführungen im Abschnitt "Quantitative Aspekte der chemischen Karzinogenese" überein, demzufolge es theoretisch keine unterschwelligen Dosen eines Karzinogens gibt. Aus dem vorher Gesagten geht hervor, daß im Falle der Feststellung suspekter Schleimhautveränderungen oder Neubildungen im Bereich der ableitenden Harnwege bei einer unfallversicherten Person, die beruflichen Umgang mit karzinogenen aromatischen Aminen gehabt hat, der begründete Verdacht einer

Berufskrankheit im Sinne der Nr. 1301 der 7. BKVO vorliegt.

Gemäß § 5 Abs. 1 der 7. BKVO ist der Arzt bei begründetem Verdacht einer Berufskrankheit dazu verpflichtet, dem Träger der gesetzlichen Unfallversicherung oder der für den medizinischen Arbeitsschutz zuständigen Stelle (dem Staatlichen Gewerbearzt) dieses unverzüglich mit Hilfe des hellgrünen Vordruckes nach Anlage 3 der Verordnung zur Änderung der 7. BKVO vom 8.12.1976 anzuzeigen. Desgleichen ist der Unternehmer verpflichtet, bei jeder Berufskrankheit, die den Versicherten mehr als 3 Tage arbeitsunfähig gemacht oder dessen Tod verursacht hat, dieses dem Träger der Unfallversicherung, dem zuständigen Gewerbeaufsichtsamt sowie dem Personalrat des Betriebes mit Hilfe eines Vordrucks der Anlage 2 der Verordnung vom 8.12.1976 mitzuteilen.

Die oben erwähnten Anzeigen dienen zur Einleitung des sogenannten Berufskrankheitenverfahrens. Im Zuge dieses Verfahrens hat der Unfallversicherungsträger alle von der für den medizinischen Arbeitsschutz zuständigen Stelle für erforderlich gehaltenen Ermittlungen durchzuführen. Die für den medizinischen Arbeitsschutz verantwortliche Stelle (Der Staatliche Gewerbearzt) hat den Versicherten unverzüglich zu untersuchen oder von einem geeigneten Arzt untersuchen zu lassen und dem Unfallversicherungsträger ein entsprechendes Gutachten zu erstatten. In diesem Gutachten wird ausgeführt, ob die Voraussetzungen zur Anerkennung einer entschädigungspflichtigen Berufskrankheit erfüllt sind oder nicht und zur Höhe der vorliegenden Minderungen der Erwerbsfähigkeit auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt sowie zu den evtl. zu treffenden Arbeitsschutzmaßnahmen (Arbeitsplatzwechsel,

Sanierung des Arbeitsplatzes etc.) Stellung genommen (§ 7 der 7. BKVO).

Falls nicht offensichtlich, sollte auch in dem Gutachten zur Frage des Eintritts (Zeitpunkt) des Versicherungsfalles Stellung genommen werden. Bei Berufskrankheiten gilt als Eintritt des Versicherungsfalles
a) der Beginn der Krankheit im Sinne der Krankenversicherung oder
b) der Beginn der MdE.
Die Krankheit beginnt im Sinne der Krankenversicherung in dem Augenblick, wo entweder zuerst ärztliche Behandlung, Arznei oder Heilmittel objektiv erforderlich werden oder Arbeitsunfähigkeit eintritt. Der Eintritt einer MdE wird dann als Zeitpunkt des Versicherungsfalles angenommen, wenn es für den Versicherten günstiger ist. Der Zeitpunkt des Versicherungsfalles ist in der Unfallversicherung in mehrfacher Hinsicht rechtserheblich. Nach ihm richtet sich der Beginn der Leistungen der Unfallversicherung, der mit dem Eintritt des Versicherungsfalles einsetzt (in der KV spätestens 27 Wochen nach dem Unfall (§ 559 RVO), die Berechnung des Jahresarbeitsverdienstes (§§ 563 ff, 564, 567, 570 RVO), die Berechnung der Anschlußfristen (§§ 1546, 1547 RVO) sowie der Beginn der erleichterten Abfindungsmöglichkeiten nach § 616 Abs. 1 RVO, der 2 Jahre nach Zeitpunkt des Versicherungsfalles eintritt. Wer zur Zeit des Unfalls schon dauernd völlig erwerbsunfähig war, erhält nur Krankenbehandlung, dagegen keine Berufsfürsorge oder Rente (§ 161 RVO).

In den ersten 2 Jahren nach Eintritt des Versicherungsfalles kann die Rente jederzeit wegen einer Änderung im Zustand des

Versicherten geändert werden (§ 609 RVO). Ferner ist der Zeitpunkt wesentlich für den § 590 RVO (Abschluß einer Ehe nach dem Unfall) sowie für die Lastenverteilung zwischen der Unfallversicherung und der Krankenversicherung (§§ 1505, 1506 RVO).

Unter Berücksichtigung aller vorliegenden Informationen sowie des Gutachtens des Staatlichen Gewerbearztes trifft der Rentenausschuß des Unfallversicherungsträgers die Entscheidung, ob das Vorliegen einer Berufskrankheit anzuerkennen ist, und in welcher Höhe und ab wann evtl. eine Unfallrente zu gewähren ist. Die versicherungsrechtliche Anerkennung eines Aminotumors als Todesursache, welche Konsequenzen für die eventuelle Gewährung einer Hinterbliebenenrente hat, bedarf der Erfüllung einer der folgenden Voraussetzungen:

1. Das Berufsleiden (Aminotumor) hat den Tod unmittelbar verursacht, (z.B. durch Tumorkachexie) oder
2. der Aminotumor stellt die mittelbare Todesursache dar, (z.B. Harnwegsinfekt im Verlauf eines Blasentumors mit nachfolgender Urämie) oder
3. der Aminotumor hat bei gleichzeitigem Vorliegen anderer berufsunabhängiger Erkrankungen den Tod des Versicherten wesentlich (d.h. mindestens um 1 Jahr) beschleunigt.

Die letztere Feststellung ist hauptsächlich dem ärztlichen Gutachter anheimgestellt, die dieser nach bestem ärztlichen Wissen und Gewissen unter Berücksichtigung aller ihm zur Verfügung stehenden medizinischen Erkenntnisse zu beantworten hat.

(12, 15, 17, 20, 39, 57, 58, 61, 91, 92, 94, 95, 234, 147, 151, 170, 166).

2. Spezielle versicherungsrechtliche Aspekte: Das Problem der Mehrfachtumoren

Ein multiples und multizentrisches Auftreten von Tumoren, auch unterschiedlicher morphologischer Struktur, im Bereich der ableitenden Harnwege bei Personen, die gegenüber kanzerogenen aromatischen Aminen exponiert waren, stellt - versicherungsrechtlich gesehen - kein Problem der Anerkennung als Berufskrankheit dar. Die Lokalisation im Bereich der ableitenden Harnwege genügt als Voraussetzung zur Anerkennung. Auch histologisch gesicherte Metastasen eines Aminotumors der Harnwege stellen eine Berufskrankheit dar. Anders verhält sich das versicherungsrechtliche Problem der Anerkennung als Berufskrankheit dann, wenn ein gegenüber kanzerogenen Aminen Exponierter an einem Tumor anderer Organe oder gleichzeitig oder später mit einem Tumor der ableitenden Harnwege an einem morphologisch unterschiedlichen Tumor anderer Organe erkrankt.

Es ist bekannt, daß kanzerogene aromatische Amine bei bestimmten Tierarten imstande sind, Tumoren außerhalb der Harnwege zu erzeugen, z.B. Benzidin bei der Ratte in der Leber und im Darm, 4-Aminodiphenyl bei der Ratte im Dickdarm und Beta-Naphthylamin bei der Maus in der Leber. Andererseits führt beim Hund die Verfütterung von Beta-Naphthylamin, Xenylamin und Benzidin ausschließlich zum Entstehen von Harnblasentumoren.

MÜLLER, der jahrelang die Arbeiter der Baseler Farbstoffindustrie überwacht hat, berichtete, daß in 10.4% der Fälle von Aminotumoren auch Krebse anderer Organe als der Harnwege festzustellen

waren. Er sah 10 mehrfach primäre Tumoren, wobei 8 doppelt und 2 dreifach auftraten. Davon fanden sich außerhalb der Harnwege 3 Magenkarzinome, 1 Bronchialkarzinom und 1 Lebertumor. REINL berichtete 1967 von einem früheren Benzidinarbeiter, der an einem dreifachen Primärkrebs der Blase, des Rektums und der flexura lienalis erkrankt war. GOLDWATER, ROSSO und KLEINFELD hingegen, die in einer retrospektiven Studie 366 Arbeiter erfaßten, die zwischen 1912 und 1962 in einer amerikanischen Farbenfabrik Kontakt mit Beta-Naphthylamin und Benzidin hatten, stellten in 26,2% einen Befall mit Blasentumoren fest. Von diesen Fällen hatten 11 Personen gleichzeitig einen Zweittumor eines anderen Organs: Lunge (3mal), Prostata (3mal), Magen (2mal), Gehirn (2mal), Lymphdrüsen (1mal). Diese Autoren vertreten aufgrund ihrer Erhebungen die Ansicht, daß der festgestellte Befall an Zweittumoren nicht ausreichend signifikant dafür ist, um in der Exposition gegenüber kanzerogenen aromatischen Aminen den Faktor für die Entstehung des Krebses an einer anderen Stelle als in der Blase zu suchen. HUEPER vertritt die Meinung, daß aufgrund aller ihm zur Verfügung stehenden Erkenntnisse GOLDWATER's Ansicht revidiert werden müsse. Einer vorläufigen mündlichen Mitteilung zufolge, kommt KORALLUS* in den von ihm analysierten Fällen von Aminotumoren auf einen Anteil primärer Zweittumoren von 14%. SCHOENBERG untersuchte in einer groß angelegten Studie die Häufigkeit multipler Primärtumoren in Connecticut in den Jahren 1935-1964. 5.849 Männer und 2.419 Frauen die an Krebs der Harnorgane litten, hatten in 468, d.h. 5,66% der Fälle primäre Zweittumoren. Allerdings bleibt in dieser Studie die Ätiologie der Harnwegsgeschwülste unberücksichtigt.

*)mündl. Mitteilung v. 20.06.1980

Nach bisherigen Erkenntnissen (MANZ, vergleiche auch den Abschnitt über Steinkohlenteer und verwandte Produkte), kann nur bei in der Teerverwertung Tätigen mit dem Auftreten beruflich bedingter primärer Zweittumoren gerechnet werden. Diese Möglichkeit ist darauf zurückzuführen, daß Steinkohlenteer sowohl aromatische Amine, als auch andere karzinogene Kohlenwasserstoffe enthält, die eine Tumorentwicklung auch in anderen Organen als die ableitenden Harnwege verursachen können. Würde zum Beispiel bei einem Ofenblockarbeiter in der Teerverwertung sowohl eine Harnblasengeschwulst als auch ein primärer Bronchialkrebs auftreten, so würde es sich versicherungsrechtlich um 2 Berufskrankheiten handeln. Im Falle des Blasenkrebses um eine Berufskrankheit gemäß der Nr. 1301 der 7. BKVO und bei dem Bronchialkarzinom um eine Berufskrankheit gemäß § 551 Abs.2 RVO (vergleiche auch den vorhergegangenen Abschnitt).

Die oft widersprüchlichen Ansichten der verschiedenen Autoren (GOLDWATER, HACKMANN, REINL, HUEPER) über das Problem der primären Mehrfachtumoren bei einer Exposition gegenüber kanzerogenen aromatischen Aminen, sowie die Tatsache, daß im eigenen Material nur ein Anteil von 1,5% primärer Mehrfachtumoren festgestellt wurde, veranlaßten den Autor zu einer diesbezüglichen Sichtung der Unterlagen der chemischen Berufsgenossenschaft, Bezirksstelle Köln.

Die Bezirksstelle ist der Unfallversicherungsträger für fast alle Betriebe der chemischen Industrie in Nordrhein-Westfalen. Die Aktenunterlagen der Bezirksstelle sind insofern ergiebiger, da sich in ihnen zum größten Teil der Verlauf der Erkrankungen

durch aromatische Amine bis zum Tode der Betroffenen verfolgen läßt.

Aus den Unterlagen ließen sich insgesamt 31 Fälle gesicherter primärer Mehrfachtumoren ermitteln. Es handelte sich im einzelnen um 2 primäre Dreifachtumoren und 29 primäre Zweittumoren.

Im einzelnen bestand außer dem Aminotumor

1 x ein Glioblastoma multiforme des Gehirns sowie ein Karzinoid des Zwölffingerdarms.

1 x ein Adenokarzinom des Dickdarms sowie ein Bronchialkarzinom.

11 x ein Bronchialkarzinom.

5 x ein Karzinom des Dickdarms.

4 x ein Magenkarzinom.

2 x ein Prostatakarzinom.

2 x eine chronische lymphatische Leukämie.

1 x ein Basalzellkarzinom der Stirnhaut.

1 x ein Parotistumor.

1 x ein lymphoepithliales Karzinom des Nasen-Rachenraumes vom Typ Regaud.

1 x ein verhornendes Plattenepithelkarzinom der Wange.

1 x ein Pleuramesotheliom.

Die genaue statistische Auswertung dieser Erhebungen stößt aus Gründen, die ich im Teil IV Pkt. 2 der Arbeit ausgeführt habe, auf gewisse Schwierigkeiten, eine angenäherte Berechnung ergibt jedoch einen Anteil von 9% primärer Mehrfachtumoren bei den Erkrankungen der ableitenden Harnwege durch aromatische Amine.

Dieses würde annähernd mit dem Ergebnis von MÜLLER (10,4%) übereinstimmen.

Die zur Zeit vorliegenden Ergebnisse statistischer Erhebungen reichen nicht aus, um verbindliche Aussagen zur Frage des Zusammenhangs zwischen der Einwirkung kanzerogener aromatischer Amine und außerhalb der ableitenden Harnwege lokalisierter Primärtumoren machen zu können. Weitere diesbezügliche Untersuchungen sind erforderlich.

Zusammengefaßt verfügen wir bisher nicht über ausreichendes statistisches Material, um mit der erforderlichen Wahrscheinlichkeit aromatische Amine beim Menschen als Ursache anderer, nicht im Bereich der ableitenden Harnwege lokalisierter Tumoren anzusehen. Zur Zeit wenigstens scheinen eher anlagebedingte sowie außerhalb einer Exposition gegenüber kanzerogenen aromatischen Aminen liegende externe Faktoren für das Auftreten von Zweit- oder Mehrfachtumoren (nicht Metastasen) beim Menschen verantwortlich zu sein. Unter Berücksichtigung aller uns derzeit zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Erkenntnisse kann somit ein Zweittumor, der keine Metastase eines Harnwegtumors ist, nicht mit der erforderlichen Wahrscheinlichkeit als durch kanzerogene aromatische Amine bedingt angesehen werden.

III.Arbeitsmedizinischer Teil

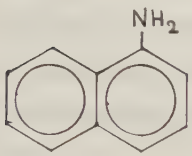
1. Herstellung, Anwendung und Auftreten kanzerogener aromatischer Amine.

Alpha- und Beta-Naphthylamin.

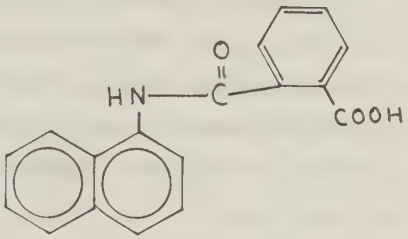
N a p h t h y l a m i n (Naphthalidin, Aminonaphthalin) $C_{10}H_7$-NH_2, Molekulargewicht 143,18, ist ein Abkömmling des Naphthalins, bei dem ein Wasserstoffmolekül in der Position 1 (Alpha-Naphthylamin) oder in der Position 2 (Beta-Naphthylamin) durch eine NH_2-Gruppe ersetzt wurde. Beide Naphthylamine verbinden sich so wie auch das Anilin mit Mineralsäuren zu gut kristallisierenden beständigen Salzen. Alpha-Naphthylamin, ein weißes, an der Luft rot werdendes kristallines Pulver von unangenehmem Geruch, schwer löslich in Wasser, leicht hingegen in Äther und Alkohol, ist ein Zwischenprodukt in der Teerfarbstoffindustrie. Z.B. ist es im Sambesischwarz und im Siriusblau 6 G enthalten. Alpha-Naphthylamin ist sublimierbar und mit Wasserdampf flüchtig. In der Reihe der Naphthylamine besitzt Alpha-Naphthylamin die größte technische Bedeutung, da es die Vorstufe für eine Anzahl verschiedenartiger Zwischenprodukte darstellt, die ihrerseits wieder zu Azofarbstoffen (Aminonaphthalinsulfonsäure, Alpha-Naphthol), Kautschuk-Alterungsschutzmitteln (Phenyl-Alpha-Naphthylamin) und Pflanzenschutzmitteln (Beta-Naphthol) weiterverarbeitet werden.

(Bei europäischen Firmen ist bislang die Herstellung von Alpha-Naphthol durch Druckhydrolyse von Alpha-Naphthylamin mit 20%iger Schwefelsäure bei 185° C wegen des aus Gesundheitsrücksichten heute verlangten Reinheitsgrades von Alpha-Naphthol das bevorzugte Verfahren).

Alpha-Naphthylamin wird u.a. als Aminokomponente bei der Herstellung des Herbizids Alanap (Naugatuck) N-(1-Naphtyl)-phthalamidsäure verwendet



Alpha-Naphthylamin



N-(1-Naphthyl)-phthalsäure

Nach BÉCHAMP wird das aus Naphthalin durch Nitrieren gewonnene 1-Nitronaphthalin mit Eisen oder mit Wasserstoff in Gegenwart von Nickel-Katalysatoren reduziert. Nach einer ähnlichen Methode wird 1-Nitronaphthalin im wässrigen Medium mit frisch gemahlenen Eisenspänen unter Zusatz von Ferrochlorid als Katalysator bei ca. 100° C reduziert. Die Reduktionsmischung wird mit einem organischen Lösemittel (Benzol, Toluol) extrahiert. Nach Abdestillieren des Lösemittels wird das rohe Naphthylamin fraktioniert, destilliert und auf Schuppen verarbeitet. Je nach Herstellungsmethode kann Alpha-Naphthylamin mit schwankenden Mengen des kanzerogenen Beta-Naphthylamins verunreinigt sein.

Beta-Naphthylamin ist eine in weißen bis rötlichen Blättchen auftretende, glänzende geruchlose Substanz, in kaltem Wasser schwer, in heißem Wasser ziemlich leicht löslich, wobei die Lösung eine blaue Fluoreszenz zeigt. Früher als Ausgangsprodukt für wichtige Farbstoffzwischenprodukte verwendet, wurde nach Bekanntwerden seiner karzinogenen Wirkung für die Menschen die Herstellung im technischen Maßstab eingestellt.

In Deutschland wurde die Herstellung schon seit Jahren aufgegeben, als sich herausstellte, daß trotz betriebstechnischer Schutzmaßnahmen immer wieder Erkrankungen auftraten. Heutzutage wird Beta-Naphthylamin vielfach durch die weit weniger gefährliche Beta-Amino-1-sulfonsäure (Tobiassäure) ersetzt. Da Tobiassäure jedoch auch wie das technische Produkt Alpha-Naphthylamin mit geringen Mengen von Beta-Napthylamin verunreinigt sein kann, ist ihre Anwendung auch nicht völlig gefahrlos. Beta-Naphthylamin wird in einem 2-Stufenverfahren in technischem Umfang hergestellt. Im ersten Gang wird im Autoklaven Beta-Naphthol, Ammoniak und Ammoniumbisulfid bei ca. 150° C gemischt. Dann erfolgt das Auswaschen, Filtrieren, Erwärmen und Trocknen des rohen Produktes. Anschließend wird die Substanz durch Destillation gereinigt und gemahlen. Wenn man sich vorstellt, daß in den Anfängen der Farbstoffproduktion das Reaktionsgemisch aus den Autoklaven in offenen Behältern ausgewaschen wurde, nach dem Abkühlen der Substanz in offene Schalen gefüllt, zerbrochen und schließlich von Hand gemahlen und in Trommeln gepackt wurde, so hat man einen Begriff von Ausmaß und Massivität der Exposition gegenüber einem gefährlichen Karzinogen, dem die in der Produktion Tätigen ausgesetzt waren.

Diphenylbasen

Benzidin, 4,4'-Diaminodiphenyl, das seit etwa 1880 industriell hergestellt wird, und seine Substitutionsprodukte gehören zu der Gruppe der sogenannten Diphenylbasen. Die Diphenylbasen, von denen Benzidin, o-Tolidin, 3-3'Dichlorbenzidin und o-Dianisidin die größte technische Bedeutung zukommt, dienen in erster Linie

als Zwischenprodukte zur Herstellung wichtiger Azofarbstoffe und Azopigmente. Durch gleichzeitige oder sukzessive Diazotierung bzw. Kupplung lassen sich symmetrische oder asymmetrische Kupplungsprodukte erzeugen. Diphenylbasen werden in zunehmendem Maße als Vernetzungsmittel z.B. in Polyurethan-Kunststoffen verwendet, da sie ihre Temperaturbeständigkeit merklich erhöhen.

Technisch werden Diphenylbasen in drei Verfahrensschritten hergestellt. Im ersten Schritt erfolgt die Reduktion der entsprechenden Nitroverbindungen zu den Hydrazoverbindungen. Dann folgt in der nächsten Phase die sogenannte Benzidinumlagerung, in der die aromatischen Hydrazoverbindungen unter dem Einfluß von Mineralsäuren in einer intramolekulären Reaktion leicht in Diaminodiphenyl- und Amidodiphenylaminverbindungen umgelagert werden. Dabei entsteht als Hauptprodukt Benzidin. Die bei dieser Reaktion primär entstandenen schwefel- bzw. salzsauren Salze werden entweder durch Absetzen direkt isoliert oder mit verdünntem Alkali zunächst zu den freien Basen umgesetzt.

Benzidin $C_{12}H_{12}N_2$, Molekulargewicht 184,2, eine farblose, sich an der Luft nur langsam verfärbende Substanz, ist schwer in kaltem, besser in heißem Wasser, jedoch gut in Alkohol löslich. Ausgangsmaterial zur Benzidinherstellung ist das Nitrobenzol, das durch alkalische Reduktion mit Eisen oder durch Reduktion mit Natriumamalgam bzw. durch elektrolytische Reduktion zum Hydrazobenzol reduziert wird.

(Die relativ teure Reduktion mit Zinkstaub wird überwiegend vermieden).

Das Hydrazobenzol wird unter Kühlung mit Salz- oder Schwefelsäure umgelagert, wobei man die erhaltenen entsprechenden Benzidinsalze isoliert.

Die Umwandlung dieser Salze in freie Basen wird heutzutage wegen der Gesundheitsgefahren möglichst vermieden. Aus den gleichen Gründen wird heute auch das früher übliche Destillieren und Mahlen des Endproduktes kaum noch praktiziert.

Benzidin wird fast ausschließlich als Ausgangsprodukt zur Herstellung zahlreicher Azofarbstoffe für Wolle, Baumwolle und Leder verwendet. Zu den vielen auf Benzidinbasis hergestellten Farbstoffen gehören z.B. Kongorot, der älteste Benzidinfarbstoff (1884), der als Säureindikator Verwendung findet, Dianilbraun 3 GN, wegen seiner außerordentlichen Farbkraft einer der meist verwendeten Azofarbstoffe, Direkt-Tiefschwarz EW, der quantitativ bedeutsamste direkte schwarze Farbstoff der Farbentechnik sowie Diamingrün B, einer der meist gebrauchten grünen Baumwollfarbstoffe. Eine gewisse Verwendung findet Benzidin außerdem noch in der qualitativen und quantitativen chemischen Analyse, z.B. bei der quantitativen Bestimmung von Schwefelsäure, beim Nachweis der Bestimmung zahlreicher Metallionen und Anionen, zur Bestimmung von freiem Chlor oder Pyridin im Trinkwasser,zum Nachweis von okkultem Blut im Stuhl oder von Blutspuren in der Kriminalistik.

2,2'-Dichlorbenzidin $C_{12}H_{10}N_2Cl_2$, Molekulargewicht 253,1, kristallisiert aus einer alkoholischen Lösung in Prismen und ist in Wasser fast unlöslich, leicht löslich dagegen in Alkohol.

Es wird aus m-Nitrochlorbenzol durch Reduktion mit Zinkstaub in Anwesenheit von Natronlauge mit nachfolgender Umlagerung und Isolierung als Dihydrochlorid hergestellt. Verwendung findet es hauptsächlich bei der Herstellung roter Diazofarbstoffe, z.B. Säureanthrazenrot 5 B L.

3,3-Dichlorbenzidin, die wichtigste Diphenylbase bei der Herstellung von Azofarbstoffen und Azopigmenten, wird aus o-Nitrochlorbenzol durch Reduktion mit Zinkstaub und Natronlauge und nachfolgender Umlagerung mit Salzsäure oder Schwefelsäure hergestellt. Man benötigt es vor allem bei der Produktion von Azopigmenten, ferner bei der Herstellung roter und gelber Azofarbstoffe zum Anfärben von Druck- und Lackfarben, Tinten, Plastiks und Gummi. Durch Kombination von 3,3'-Chlorbenzidin mit Acetessig-aryliden entstehen die Permanentgelbtypen, die auch unter dem Namen Diarylgelb oder Benzidingelb bekannt sind.

3,3-Dichlorbenzidin hat sich bisher nur im Tierversuch als eindeutig kanzerogen erwiesen. Beobachtungen in der Farbenindustrie bezüglich seiner Kanzerogenität beim Menschen verliefen bis heute negativ, d.h., bisher wurden keine Fälle von Blasenkrebs beim Menschen beobachtet.

o-Dianisidin, 4,4'-Diamino-3,3'-dimethoxy-diphenyl, $C_{14}H_{16}O_2N_2$, ist ein wichtiges Farbstoffzwischenprodukt zur Erzielung von Blautönen aber auch für andersfarbige Azofarbstoffe. (Chikagoblau 6 B, Vulkanechtrot G, (Pigmentfarbstoff zum Anfärben von Gummi)).

o-Dianisidin ist eine dimorphe farblose Substanz (Nadeln oder Schuppen). Das technische Produkt ist leicht violettstichig. Es löst sich schwer in Wasser, leicht hingegen in Alkohol, Äther und Benzol. Es wird durch Reduktion von o-Nitroanisol mit Zinkstaub und Natronlauge in einem Äthylalkohol enthaltenden Medium oder durch elektrochemische oder katalytische Reduktion mit nachfolgender Umlagerung mit 20%iger Schwefelsäure bei höchstens 20° C synthetisiert.

4-Aminodiphenyl (Xenylamin), Molekulargewicht 169,23, bildet farblose Blättchen, ist schwer löslich in kaltem Wasser, leicht dagegen in heißem Wasser, Alkohol, Äther und Chloroform. Der Siedepunkt beträgt 302° C.

4-Aminodiphenyl wurde von HOFFMANN 1962 aus den Destillationsrückständen bei der Anilindestillation isoliert. Es wurde in der Kunststoff- und Gummiindustrie als Antioxidans verwendet.

Die Versuche von WALPOLE und Mitarb. (1952) und DEICHMANN und Mitarb. (1956), die bei der Verfütterung von 4-Aminodiphenyl bei Hunden eine 100%ige Morbiditätsrate an Blasengeschwülsten zeigten, führten zunächst in England zur Einstellung seiner industriellen Verwendung. In den USA, wo 4-Aminodiphenyl weiter verwendet wurde, zeigte sich bald, daß es auch für den Menschen karzinogen ist. Unter 171 Beschäftigten wurden nach 2-19jähriger Exposition 19 Fälle von Blasentumoren festgestellt. 4-Aminodiphenyl wurde in den USA in den Jahren 1935-1955 in großen Mengen hergestellt. Eine 1960 von MELICK und NARYKA veröffentlichte Studie zeigte bei den in der Produktion von

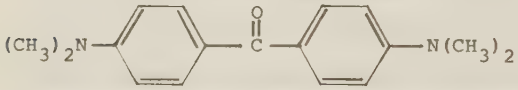
4-Aminodiphenyl Tätigen einen 11,1%igen Befall mit Blasentumoren gegenüber einer 0.6%igen Morbiditätsrate bei der restlichen Bevölkerung. HUEPER (1962) erwartet, daß die finale Morbiditätsrate sehr viel höher liegen dürfte. Es ist zu vermuten, daß viele Blasentumoren in den Anfängen der deutschen Farbenindustrie auf Verunreinigungen des Rohanilins mit 4-Aminodiphenyl zurückzuführen waren (WALPOLE und Mitarb. 1952). Nach Bekanntwerden der oben erwähnten Studie wurde auch in den USA die Herstellung und Verwendung dieser Substanz eingestellt.

Die Welterzeugung von Diphenylbasen wurde Ende 1972 auf etwa 10.000 t pro Jahr geschätzt, was ihre wirtschaftliche Bedeutung unterstreicht. Die drei wichtigsten Herstellerländer sind die Vereinigten Staaten, Japan und die Bundesrepublik Deutschland.

Auramin, salzsaures Tetramethyl-diamino-benzophenonketonimid $((CH_3)2NC_6H_4)_2C{:}NH{\cdot}HCl$, Molekulargewicht 303,83, ist ein in kaltem Wasser schwach, in heißem Wasser gut lösliches gelbes Pulver. Es färbt tanningebeizte Baumwolle, wirkt bakterizid und wird als wichtigstes Fluorchrom zur Fluoreszenzfärbung von Tuberkelbakterien nach HAGEMANN verwendet.

CASE und PEARSON wiesen in einer 1954 veröffentlichten statistischen Erhebung auf ein erhebliches Blasenkrebsrisiko bei der Herstellung von Auramin und Fuchsin hin. Die Studie impliziert lediglich ein kanzerogenes Risiko bei der Herstellung dieser Farbstoffe, was nicht zwangsläufig bedeutet, daß Farbstoffe selbst kanzerogen wären. WALPOLE (1962) und WILLIAMS und BONSER (1962) berichteten über das Auftreten von Lebertumoren bei Ratten, an die Auramin verfüttert wurde.

Tetramethyl-p,p'-diaminobenzophenon, das Ausgangsprodukt für die Herstellung von Auramin, bewirkt bei der Verfütterung an Ratten Magenpapillome und Lebertumoren.



Tetramethyl-p-'diaminobenzophenon

Es kann also im Falle von Auramin angenommen werden, daß nicht nur Intermediate bzw. Verunreinigungen während des Produktionsprozesses, sondern auch die Substanz selber im Tierexperiment eindeutig karzinogen wirkt. Unter Berücksichtigung der Studie von CASE und PEARSON muß auch der dringende Verdacht einer kanzerogenen Wirkung beim Menschen geäußert werden.

Die karzinogene Wirkung von Fuchsin hingegen konnte bisher tierexperimentell nicht eindeutig bestätigt werden. Obwohl YOSHIDA und Mitarb. (1941) bei Ratten durch intravesikale Implantation von in Collodium eingebetteten Parafuchsinkristallen Papillome hervorrufen konnten, und DUCKREY und Mitarb. (1956) durch subcutane Injektionen dieses Farbstoffes bei Ratten lokale Sarkome erzeugten, vertreten die meisten Forscher doch den Standpunkt, daß eine karzinogene Wirkung dieses Farbstoffes so lange nicht angenommen werden kann, bis nicht an einem von der Applikationsstelle entfernten Organ Tumoren nachgewiesen werden können. Zur Zeit muß daher dem reinen Fuchsin eine kanzerogene Wirkung abgesprochen werden.

Teer, Verschnittbitumen, Bitumen und verwandte Produkte (Kohlegas, Ruß, Pech).

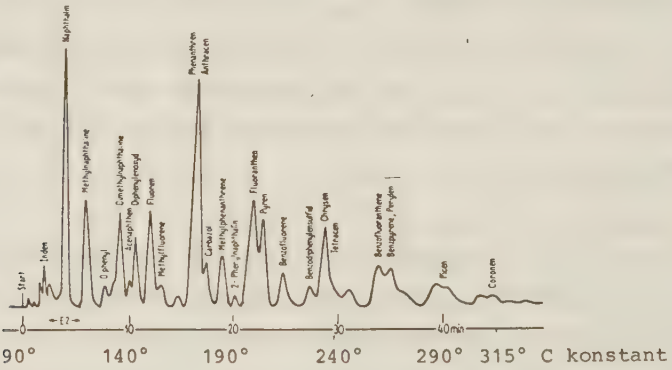
Den Beobachtungen von HENRY und Mitarb.,die 1931 in England eine zunehmende Häufigkeit von Blasentumoren bei Personen feststellten, die beruflichen Kontakt mit Steinkohlenteerprodukten hatten,folgten den nächsten Jahren keine umfassenden Untersuchungen dieses Aspekts in anderen Ländern. Zunächst handelte es sich bei den Veröffentlichungen nur um einzelne Fälle oder einen relativ kleinen Personenkreis mit beruflichem Kontakt mit Preßkohlen, Kohle,Teer und Anthrazen. (O'DONOVAN 1920, 1929, POSENER 1924, YOUNG und RUSSEL 1926, SIEBEN 1931, MÜLLER 1933, RENNER 1938, KLEMM 1942, CASE und Mitarb. 1951, 1954, BRUNSGARD 1959, BORNEFF 1965).GOLDSCHMIDT (zit.nach HUEPER) berichtete 1923 über ein Blasenkarzinom bei einem Paraffinarbeiter, das mit Primärgeschwülsten der Haut und des Magens einherging. STÄMMLER berichtet über einen Fall von RENNER, bei dem ein Ureterpapillom bei einem Kokereiarbeiter aufgetreten war, verneinte aber gleichzeitig ein gehäuftes Auftreten von Blasentumoren bei Kokereiarbeitern in Deutschland. SIMON (1938) bestätigte die Meinung STÄMMLER's und führte aus,daß die Seltenheit dieser Geschwülste unter den Arbeitern der Gaswerke höchstwahrscheinlich auf die guten betriebshygienischen Verhältnisse zurückzuführen sei. DOLL und Mitarb. berichteten hingegen über eine leicht ansteigende Mortalität an Blasenkrebs und ein höheres Lungenkrebsrisiko bei englischen Kokereiarbeitern. VEYS (1974) analysierte die in England durch Blasentumoren verursachten Todesfälle in den Jahren 1965-1970 und stellte fest, daß 20% aller an dieser Todesursache Verstorbenen verdächtig waren, eine berufliche Exposition gegenüber karzinogenen Substanzen gehabt zu haben.In den verdächtigen Berufsgruppen fanden sich u.a. 4 Arbeiter aus Farbenfabriken, 12 Beschäftigte

der Gummiindustrie, 1 Arbeiter der Kabelindustrie, 2 Personen aus der Teer verarbeitenden Industrie und 1 Arbeiter der Gaswerke sowie 6 Heizer. MANZ (1976) analysierte die Todesfälle unter den Mitarbeitern und Pensionären aus drei norddeutschen Gas- und Wasserwerken von 1953 bis 1972 einschließlich. Erfaßt wurden insgesamt 970 Todesfälle. Von den Ofenblockarbeitern starben insgesam 41,79% an bösartigen Geschwülsten, davon an Harnwegskarzinomen 4,98%. Von den Rohrnetzarbeitern verstarben 31,48% an bösartigen Tumoren, davon an Harnwegstumoren 2,78% (ohne Berücksichtigung der Hypernephrome). Bei den Büroarbeitern betrug die Mortalitätsrate an Harnwegskarzinomen hingegen nur 0.49%. Durch Aufteilung nach Risikogruppen zeigte sich, daß vor allem die Arbeiter am Ofenblock sowie Anlagefahrer der Teerverarbeitung von einer erhöhten Todesrate durch Atmungs- und Harnwegskarzinome betroffen sind. Die Zusammenhänge mit den Arbeitsplätzen waren statistisch meist hoch signifikant, wobei Rauchergewohnheiten an diesen Arbeitsplätzen keinen Einfluß auf die Krebshäufigkeit hatten.
WILLIAMS (1958) führte den Blasenkrebs bei Kohlenteerarbeitern auf die Aufnahme von Beta-Naphthylamin zurück, das während der Herstellung von Kohlengas durch die Reaktion von Ammoniak mit aromatischen Kohlenwasserstoffen entsteht. Die Möglichkeit eines solchen Mechanismus bestätigen MASUDA und KURATSUNE (1967), die bei der Verbrennung von Alpha-Glutaminsäure und L-Leucin bei 700° C in einer Stickstoffatmosphäre in den Teerrückständen die Anwesenheit von Alpha- und Beta-Naphthylamin nachweisen konnten. Nach BATTYE konnte Beta-Naphthylamin wie bei der Verkokung der Steinkohle, also vorwiegend am Ofenblock, so auch bei der Teerdestillation auftreten.

Obwohl es gelang, durch Direktimplantation von Steinkohlenteer und verschiedenen Kohlenwasserstoffen wie 3,4-Benzpyren, 20-Methylcholanthren und 1,2,5,6-Dibenzanthrazen in das Nierenbecken, bzw. die Blase von Mäusen, Ratten und Kaninchen sowie bei der Direktimplantation in die Nieren von Rana pipiens gut- und bösartige Epithelwucherungen zu erzielen (LATTERI 1927, BETAZZI 1932, ILFELD 1936, PERRY und GINZTON 1937, JULL 1951, GAGNE und Mitarb. 1954, MARINECCI und RAGAGLIA 1959, STEVENSON und v.HAAM 1962, BONSER und Mitarb. 1963, KAWAI 1963, STRAUSS und MATEYKO 1964, WOJEWSKI und Mitarb. 1964), scheint der Mechanismus der Kanzerogenese bei Steinkohlenteer über die Aufnahme der bereits bekannten kanzerogenen aromatischen Amine zu verlaufen. ZORN und MANZ wiesen darauf hin, daß durch die Anwesenheit von Beta-Naphthylamin im Straßenteer auch eine Gefährdung der Straßenbauarbeiter gegeben ist. Zur Zeit ist jedenfalls für die Vergasung der Steinkohle wie auch für die Gewinnung und für die Verarbeitung von Steinkohlenteer ein erhöhtes Risiko der Erkrankung an Neubildungen der ableitenden Harnwege als erwiesen zu betrachten.

Teere sind durch zersetzende thermische Behandlung organischer Naturstoffe gewonnene flüssige bis halbfeste Erzeugnisse, die nach ihrem Ursprung unterschieden werden (DIN 55946, 1957). Rohstoffe, aus denen durch Schwelung und Verkokung (gelegentlich auch Vergasung) Teere in technischen Mengen erzeugt werden, sind Steinkohle, Braunkohle, Holz und Torf. Peche sind Rückstände aus der Destillation der Teere, unterschiedlich je nach Ursprung der Teere, oder unmittelbar gewonnene schmelzbare Rückstände bei der Destillation organischer Stoffe (DIN 55946).

Die Eigenschaften der Steinkohlenteere werden im wesentlichen durch die Art der Steinkohle und die Höhe der Temperatur bei der thermischen Behandlung der Steinkohle bestimmt. Bei der Schwelung von Steinkohle unter 700° C entsteht Tieftemperaturteer (Schwelteer, Urteer), bei der Verkokung zwischen 900° und 1300° C Hochtemperaturteer (Kokerei- und Gaswerkteer). Tieftemperaturteer enthält als wesentliche Bestandteile neben geringen Mengen aromatischer Kohlenwasserstoffe Phenole, Hydroaromate, Paraffine und Olefine. Bei der Hochtemperaturverkokung entstehen aus diesen z.T. unstabilen Primärprodukten thermostabile Aromate. Es erfolgt eine Dehydrierung der Hydroaromate, die Olefine werden zyklisiert, die Paraffine gecrackt und dehydriert und in Aromate überführt. Die Alkylphenole werden dealkyliert und reduziert.



Gaschromatogramm eines typischen Steinkohlen-Hochtemperaturteeres aus dem Ruhrgebiet (nach H.D. SAUERLAND, Baustoff-Chem. 44,37/43 (1963). Die Temperaturangaben bedeuten die Kolonnentemperaturen.

Steinkohlenschwelteer, eines der bei der Veredelung der Steinkohle anfallenden Produkte, galt lange Zeit als lästiges Nebenprodukt bei der Leuchtgas- und Kokserzeugung. Zu Beginn des 19. Jahrhunderts wurde er lediglich als Brennstoff, als Industriemittel für Holz und Metalle und in entwässerter Form zum Tränken von Dachpappe verwendet. Mit dem Ausbau der Leuchtgasversorgung wurden andere Anwendungsgebiete erschlossen.

1830 entstand in England die erste Teerdestillation. Die erste Anlage dieser Art in Deutschland wurde in Erkner bei Berlin von RÜTGERS betrieben. Die dabei gewonnenen schweren Steinkohlenöle wurden vor allem für die Imprägnierung von Eisenbahnschwellen und Bauhölzern benutzt. Ende des 19. Jahrhunderts wurde der Steinkohlenteer zur Hauptrohstoffquelle der organisch-chemischen Großindustrie für die Herstellung von Farbstoffen und Heilmitteln. Die bei der Teerdestillation anfallenden Öle wurden zur Imprägnierung von Holz, zum Auswaschen von Benzol aus Leucht- und Kokereigas, als Heiz- und Treiböle sowie - mit Pech gemischt - zur Herstellung von Dachpappen- und Straßenteeren verwendet.

Steinkohlenteerpech wurde als Bindemittel bei der Steinkohlenbrikettierung verwendet. Mit dem Ausbau der Aluminiumindustrie fand Pech zunehmend in der Produktion von Elektroden als Bindemittel Verwendung.Die Anthrazenölrückstände sowie hochsiedende Teeröle werden in der Rußfabrikation verwendet, die ein wichtiges Absatzgebiet für Steinkohlenteer darstellt. Die wichtigsten Steinkohlenteerprodukte sind Leichtöl, Benzolkohlen-

wasserstoffe, Cumaron-Inden-Harze, Phenole, Naphthalin, Waschöle, Imprägnieröl, Fluxöle (zum Verschneiden,"Fluxen", von Bitumen), Heiz- und Treiböle.

Peche finden Verwendung als Brikettpech, Elektrodenpech, als mit verschiedenen Füllstoffen plastifizierte Peche für den Langzeitkorrosionsschutz von Rohrleitungen, als Gießereipeche (zum Binden bei der Herstellung von Gießereiformen), Fiberpipepeche (Tränkmittel für Zellulosefasern bei der Herstellung von Pechfaserrohren für elektrische Leitungen und Entwässerungsrohre), und als Pechemulsionen für Korrosionsschutzanstriche sowie als Bindemittel für Kalk bei der Herstellung von Tontauben.

Straßenteere auf reiner Steinkohlenbasis sind Mischungen aus Pech und Teerölen. Beim Abbinden des Straßenteers verdunsten die leichter siedenden Mittel- und Schweröle, so daß unter Viskositätszunahme als Bindemittel des Gesteins ein Weichpech zurückbleibt. Bei normal abbindenden Straßenteeren beträgt das Pech-Anthrazen-Verhältnis etwa 3,5 : 1. Straßenteere mit Bitumenzusatz (BT-Teere) enthalten normalerweise nur 15% asphaltbasisches Bitumen mit niedrigem Ölgehalt wegen eines nicht zu niedrigen Erweichungspunktes und der durch Ölabscheidungen und Ausflockung bedingten begrenzten Mischbarkeit dieser Produkte. In den 50er Jahren gelang es unter Verwendung besonders hochsiedender Öle sowie Eisen und Eisenverbindungen als Katalysator, völlig homogene Teer-Bitumengemische in beliebigen Mengenverhältnissen herzustellen. Diese sogenannten VT-Teere mit 35-45 %igem Anteil von Bitumen vereinigen gute Haftfestigkeit, hohe Widerstandsfähigkeit gegen chemische Einflüsse sowie das leich-

te Dünnflüssigwerden des Steinkohlenteers mit einer hohen Plastizitätsspanne (Differenz zwischen Erweichungs- und Brechpunkt) des Bitumens, was sich in der Unempfindlichkeit gegen Temperaturschwankungen sowie einer guten Alterungsbeständigkeit niederschlägt (Verschnittbitumen).

Die jährliche Weltproduktion an Steinkohlenteer wird auf etwa 15 Mio. Tonnen geschätzt. Die wichtigsten Erzeugerländer sind nach den Produktionszahlen geordnet die USA, Großbritannien, die Sowjetunion, die Bundesrepublik Deutschland, Japan, Polen und Frankreich.

Die kanzerogene Wirkung von Teer ist schon ziemlich lange bekannt. Schon vor mehr als 200 Jahren beschrieb der englische Chirurg POTT Hautkarzinome des Hodensackes bei Kaminkehrern und 1875 der deutsche Chirurg VOLKMANN das Auftreten von Hautkrebsen bei Braunkohlenarbeitern nach starker Verschmutzung der Haut durch Teer und Ruß. Die sogenannten Teerwarzen, die maligne entarten können, sowie Hautkrebse durch Teer, Pech und ähnliche Substanzen (Ruß, Rohparaffin, Anthrazen), sind entschädigungspflichtige Berufskrankheiten gemäß der Nr. 5102 der 7. BKVO. - Das gehäufte Auftreten von Lungenkrebs und Malignomen bei Arbeitern der Kohle und Teer verarbeitenden Industrie ist erst in den letzten Jahren statistisch evident geworden (s.a. weiter oben).

Bitumen ist ein bei der schonenden Aufarbeitung von Erdölen gewonnenes dunkelfarbiges halbfestes springbares, schmelzbares Gemisch hochmolekulärer Kohlenwasserstoffe, sowie ein Gemisch

in Schwefelkohlenstoff löslicher Anteile der Naturasphalte (DIN 55946). Der Schmelzpunkt des Stoffgemisches ist nicht definierbar. Die Bezeichnung Bitumen sollte nur den unverschnittenen Produkten vorbehalten bleiben. Im deutschen Sprachgebrauch werden irreführend auch solche Stoffe als bituminös bezeichnet, die Teer oder Pech enthalten. Im Gegensatz zum angelsächsischen wird im deutschen Sprachraum der Begriff Asphalt für mineralhaltige Bitumen verwendet.

Die Zusammensetzung von Bitumen schwankt in Abhängigkeit von der Heerkunft des Ausgangsrohöls.Rohöle verschiedener Herkunft unterscheiden sich durch ihre Anteile an zyklischen und nicht zyklischen Kohlenwasserstoffen. Es kommen auch heterozyklische Verbindungen vor. Der Stickstoffgehalt von Bitumen liegt bei 0.5%, der Schwefelgehalt kann bis zu 8% betragen. Daneben enthält Bitumen Eisen, Nickel und Vanadium. Im Straßenbau finden die nach Abdestillieren der flüchtigen Rohölbestandteile verbleibenden Rückstände Verwendung (destillierte Bitumen).

Industriell findet sogenanntes "geblasenes Bitumen" Verwendung, das durch Durchblasen von mit Fluxölen (s.weiter oben) versetztem Weichbitumen bei einer Temperatur von 280 bis 290° C hergestellt wird. Obwohl in Analogie zum Teer beim Bitumen seit langem die Möglichkeit vermutet wurde, Haut- und Lungentumoren bei Asphaltarbeitern zu verursachen, liegen diesbezüglich nur wenige Untersuchungen vor. BAYLOR und WEAVER (1968) stellten fest, daß in den zurückliegenden 20 Jahren in England kein Haut- oder Lungentumor mit Bitumen in Verbindung gebracht werden konnte. 462 Ölraffineriearbeiter, die durchschnittlich

15 Jahre lang Umgang mit Bitumen hatten, unterschieden sich gesundheitlich nicht von einem Kollektiv von 379 Kontrollarbeitern. Auskünfte von 31 Straßenbauunternehmen, verschiedenen Dachdeckerbetrieben, Fernlasttransportunternehmen sowie Versicherungsträgern einschlägiger Betriebe in den USA ergaben keine Anhaltspunkte für durch Bitumen bedingte Erkrankungen. Aus einem Bundesstaat wurde lediglich über 14 Fälle einer bitumenbedingten Dermatitis berichtet. Der von ZORN (1966) beschriebene Fall eines Karzinoms der ableitenden Harnwege bei einem Straßenarbeiter betraf einen Mann, der an einer Teersprühmaschine gearbeitet hatte. Nur im Isolier- und Straßenteer ließ sich Beta-Naphthylamin nachweisen, so daß diese Aussage nicht auf Bitumen übertragen werden kann. Mit Bitumen verschiedener Herkunft werden bei kutaner Behandlung überwiegend gutartige Geschwülste aber auch Karzinome und nach subkutaner Behandlung auch Sarkome bei Mäusen erzeugt. Die Rate der durch ähnliche Applikation von Steinkohlenteer bei Mäusen erhaltenen Malignome lag jedoch deutlich höher (SIMMERS, PODOLAK, KINOSITA 1959, HUEPER und PAYNE 1960, HUEPER 1965). Dämpfe des auf 145° erhitzten geblasenen Bitumens zeigten keine Wirkung auf die Lunge bei Ratten und Meerschweinchen (HUEPER und PAYNE 1960).

Die mutagene Wirkung von Erdöl in Salmonella-Mikrosomen-Kurzzeittests zeigte eine von der Herkunft des Öls abhängige, stark unterschiedliche Wirkung. In Ölen verschiedener Herkunft wurden schwankende Mengen karzinogener Kohlenwasserstoffe gefunden. Venezuelanisches Öl enthielt einen verhältnismäßig großen Anteil an Benz(b)fluoranthen, Benz(a)pyren, Benz(e)pyren und die entsprechenden Methylderivate und war auch in Tierversuchen wesent-

lich weniger karzinogen als Oklahomaöl. Insgesamt liegt der Gehalt einzelner Aromate in den Ausgangsölen um den Faktor 100-1000 niedriger als in den Steinkohlendestillationsprodukten. Bei der Destillation des Rohöls findet außerdem eine Abreicherung der Aromate im Bitumen statt, so daß Schmieröle höhere Konzentrationen dieser Stoffe enthalten als Bitumen selbst (COOK, CARRUTHERS, WOODHOUSE 1952, ACROS, ARGUS 1974, BAMBERG 1970, WILKINS 1974). (zit. nach HENTSCHLER).

Zusammgefaßt ergaben die bisherigen Beobachtungen keinen Anhalt dafür, daß Umgang mit Bitumen in verschiedenen Berufszweigen ein vermehrtes Auftreten von Tumoren, insbesondere von Tumoren der ableitenden Harnwege, beim Menschen bewirkt.

Im Tierversuch ließen sich unter Bedingungen, die nicht der Exposition beim Menschen entsprechen, sowohl mit rohem Erdöl als auch mit Bitumen und den aus ihm gewonnenen Aromatenfraktionen Tumoren erzeugen, obwohl die Tumorausbeute deutlich niedriger war als bei einer Induktion durch Steinkohlenteer.

Die schwächere karzinogene Wirkung von Rohöl und seinen Produkten ist wahrscheinlich auf die Tatsache zurückzuführen, daß der Gehalt an karzinogenen aromatischen Kohlenwasserstoffen im Rohöl um 2-3 Größenordnungen geringer ist als im Steinkohlenteer. Der Gehalt an Karzinogenen schwankt sehr stark,er ist abhängig von der Herkunft des Rohöls. Eine einheitliche Einteilung der verschiedenen Gefahrenklassen ist z.Zt. bei Erdölprodukten nicht möglich, da Bitumen nach Herkunft und Zusammensetzung bisher nicht gekennzeichnet ist. Tierexperimente

lassen jedoch ein gewisses krebserzeugendes Potential bei solchen Bitumenarten vermuten, die einen hohen Anteil verantwortlicher Substanzen enthalten. Dieser Anteil wiederum ist im Vergleich zum Steinkohlenteer so gering, daß für den Menschen im Umgang mit Bitumen bisher keine Krebsgefährdung festzustellen ist.

Insgesamt ist somit ein Risiko der Erkrankung der ableitenden Harnwege durch den beruflichen Umgang mit Bitumen beim Menschen zu verneinen. In Übereinstimmung mit dieser Feststellung wird unverschnittenes Bitumen nach Abschnitt III B der Arbeitsstoffverordnung eingestuft.

Sowohl mit Steinkohlenteer wie mit dessen Produkten verschnittenes Bitumen als auch Steinkohlenteer selbst und das Steinkohlenpech können hingegen bei Menschen, die mit der Verarbeitung dieser Rohstoffe beschäftigt sind, Krebs der ableitenden Harnwege verursachen, was mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die in diesen Produkten enthaltenen und als kanzerogen bekannten aromatischen Amine zurückzuführen ist. Mit einem ähnlichen Risiko ist auch die Verarbeitung von Leichtgas behaftet.

In Übereinstimmung mit dem Obengesagten werden verschnittenes Bitumen, Steinkohlenteer und Steinkohlenpech nach der Gruppe III A1 der MAK-Wert-Liste, d.h. als karzinogen für den Menschen eingestuft.

2. Durch kanzerogene aromatische Amine beruflich gefährdeter Personenkreis

Aus dem vorhergehenden Abschnitt über die Herstellung, Anwendung und das Auftreten kanzerogener aromatischer Amine geht der Kreis der beruflich Gefährdeten an und für sich schon hervor, er sei im Folgenden noch einmal nach Berufsgruppen kurz zusammengefaßt:

1. Direkt in der Produktion kanzerogener Amine Beschäftigte wie: die Produktion steuernde und beaufsichtigende Personen, Arbeiter an Filterpressen und Nutschen sowie an Mahlwerken, Arbeiter, die mit dem Versand und der Verpackung dieser Produkte beschäftigt sind, Ofenblockarbeiter in der Gasindustrie, Teeranlagenfahrer und Kokereiarbeiter.

2. Arbeitnehmer mit intermittierender Exposition gegenüber karzinogenen aromatischen Aminen wie: Vorarbeiter, Chemiker, Chemieingenieure, Laborassistenten, Raumreiniger in Produktionsbetrieben und Laboratorien, in denen mit aromatischen Aminen gearbeitet wird, ferner in diesen Räumen tätig werdende Handwerker, wie Betriebsschlosser, Betriebsmechaniker, Elektriker, Schweißer, Maurer, Maler, Schreiner etc., Personen, die mit der Reinigung und Reparatur der Arbeitskleidung des oben erwähnten Personenkreises beschäftigt sind, Angehörige des Wachpersonals, Kanalarbeiter, Dockarbeiter und LKW-Fahrer.

3. Arbeitnehmer, die bei der Weiterverarbeitung von aromatischen Aminen tätig sind, so bei der Herstellung von Farbstoffen und Antioxidantien für die Gummiindustrie, der Herstellung von Arznei- und Pflanzenschutzmitteln, wie Chemiearbeiter in der Farbenherstellung, Arbeitnehmer in der Gummi- und gummiverarbeitenden Industrie (Kabelherstellung, Spielzeugherstellung), Personen,

die mit der Lagerung und dem Versand solcher Artikel beschäftigt sind; weiter Personen, die Fertigprodukte benutzen: Maler, Anstreicher, Farbmischer beim Trocknen und Verarbeiten mit Teerfarbstoffen gefärbter Produkte, wie Textilien, Papier, Kunststoff, Gummi etc.

Änderungen technologischer Produktionsabläufe zur Erzielung höherer Reinheitsgrade der Endprodukte, verbesserte Betriebs- und Arbeitshygiene, wachsende arbeitsmedizinische Überwachung oder auch gänzliche Aufgabe mancher Produktion ließen den gefährdeten Personenkreis immer mehr schrumpfen. FOX, LINDAX, und OWEN (1975), stellten in einer groß angelegten Studie über die Mortalität durch beruflich bedingte Krebse in der Gummi- und Kabelindustrie fest, daß die Krebssterblichkeit von Personen, die ab 1949 in das Arbeitsleben eingetreten waren, gleich groß war wie bei der nicht berufstätigen Bevölkerung, was gut mit der Einstellung der Produktion von karzinogenen Antioxidantien in England korreliert.
(8, 14, 36, 43, 44, 45, 48, 52, 54, 55, 62, 65, 66, 68, 70, 76, 81, 83, 93, 100, 101, 104, 108, 109, 115, 127, 142, 144, 146, 160, 163, 164, 174, 177).

3. Prophylaxe in den Aminobetrieben

a) Allgemeine hygienisch-technische Schutzmaßnahmen in den Betrieben

Voraussetzung für die Anwendung von Arbeitsschutzmaßnahmen ist das Bekanntwerden der Gefährdung durch die Produktion. Am Beispiel der Herstellung und Verarbeitung kanzerogener aromatischer Amine ist besonders offensichtlich, wie alle möglichen Arbeitsschutzmaßnahmen infolge der Erkennung einer Gefährdung eingeleitet wurden.

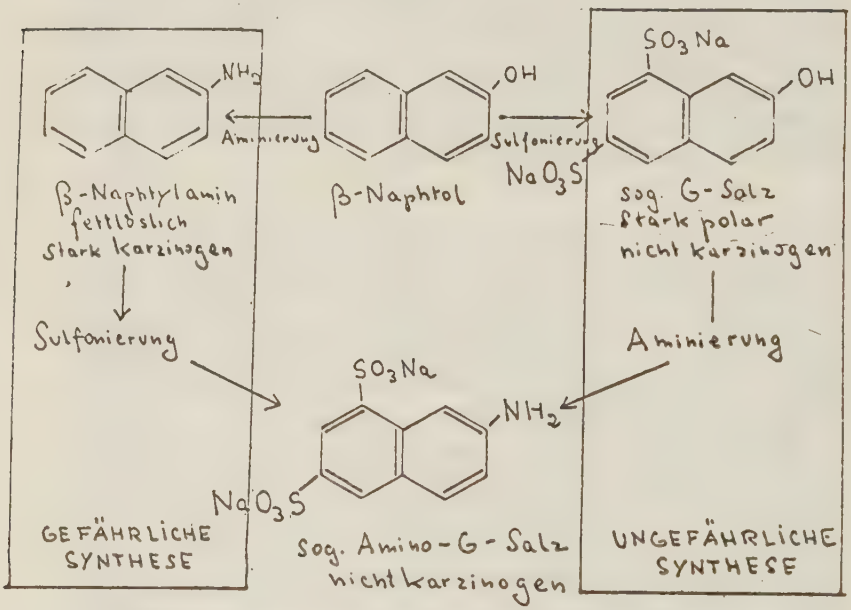
Arbeitsschutzmaßnahmen können technischer - die den Vorrang haben -, persönlicher und prophylaktischer Natur sein. Wie unbekümmert die Produktionsabläufe im Bereich der Herstellung und Verarbeitung der aromatischen Amine gehandhabt wurden, bevor das karzinogene Risiko dieser Substanzen bekannt wurde, veranschaulicht eine Schilderung von Alfred v. NAGEL, die frühere Techniken der Farbenproduktion beschreibt: "Die Herstellung des Fuchsins erfolgte in der Fuchsinschmelze durch Oxidation des sogenannten "Anilinöls für Rot", eines Gemisches aus Anilin und Toluidinen, wie man es bei der damaligen Anilingewinnung aus unvollständig rektifiziertem Benzol erhielt. Für die Schmelze mußte ein Gemisch des "Anilinöls für Rot" mit einer Arsensäurelösung in gußeisernen emaillierten Kesseln über offenem Feuer 6-8 Stunden bei 170-180° C gerührt werden. Dabei destillierte das unverbrauchte Anilin ab und kondensierte sich in gekühlten Bleispiralen. Die erstarrte Schmelze wurde in eisernen Kochern in Wasser gelöst. Mit Kochsalz und Salzsäure entstand salzsaures Fuchsin, das man auskristallisieren ließ.

Um die Lösung möglichst langsam abzukühlen und so möglichst große Kristalle zu erzielen, deckte man sie mit schwimmenden Holzdielen ab. Gerade an diesen Dielen setzten sich die schönsten Kristalle ab. Die Kristallisation dauerte 6 Wochen, im Hochsommer etwas länger. Anschließend nahm man die Deckel weg, ließ die Flüssigkeit ablaufen, sammelte die Kristalle und legte sie zum Trocknen auf Gestellen aus. Die trockenen Kristalle wurden in mühsamer Handarbeit nach Schönheits- und Größenklassen sortiert, da die Qualität des Fuchsins nach dem Aussehen der Kristalle bewertet wurde."

Bei derart sorglosen Produktionsverfahren in der Pionierzeit der Farbstoffherstellung nimmt es nicht wunder, daß sich die Erkrankungen an Blasentumoren häuften. - Wird die Gefahr erkannt, bestehen folgende Möglichkeiten zur Durchführung technischer Arbeitsschtuzmaßnahmen:

1. Man stellt die Produktion des gefährlichen Arbeitsstoffes ein und versucht, ihn nötigenfalls durch eine andere, ungefährliche Substanz zu ersetzen (Beispiel: 4-Aminodiphenyl).
2. Man ändert ein Produktionsverfahren dahingehend, daß die Bildung der stark karzinogenen Substanz durch einen abgewandelten Syntheseweg möglichst verhindert wird. Beispiel ist die frühzeitige Einführung ionisierter Sulfonsäuregruppen bei der Synthese von 2-Aminonaphthalin-6,8-disulfonsaurem Natrium (Amino-G-Salz), einem in der Farbstoffsynthese häufig gebrauchten Zwischenprodukt. Durch die Änderung des Syntheseweges wird erreicht, daß das stark hautresorptive Beta-Naphthylamin durch frühe Einführung der beim Endprodukt erforderlichen hydrophilen Sulfonsäuregruppe hydrophile Zwischenprodukte entstehen,

die entweder überhaupt nicht, und wenn, dann nur in einem geringen Ausmaß von der Haut resorbiert werden. Die Änderung des oben beschriebenen Syntheseweges illustriert das nachstehende Schema aus T.S.SCOTT: Carcinogenic and Chronic Toxic Hazards of Aromatic Amines (Elseviers monographs on toxic agents, Elsevier, Amsterdam 1962):



3. Die Synthese wird in geschlossenen, möglichst ferngesteuerten Systemen durchgeführt, die das Austreten von schädlichen Produkten unterbinden.

4. Die Herstellung wird in gesonderten, von anderen Abteilungen getrennten, entsprechend baulich eingerichteten Produktionsräumen betrieben.

Zu 3.: Die apparativen Anlagen sollen - wo immer möglich - als geschlossene Systeme arbeiten. Filterpressen und offene Nutschen sind zu vermeiden. Unterdruck im System erhöht die Sicherheit von unkontrolliertem Austreten von Dämpfen bei Leckagen. Beim Öffnen vorher evakuierter Apparaturen muß auf etwa gebildete Sublimate geachtet werden. Erhöhte Kontaktgefahr ist beim Probenehmen während der Herstellungs- und Verarbeitungsprozesse, bei der Isolierung und bei Abpacken und Chargieren von Diphenylbasen gegeben. Man arbeitet - wenn möglich - mit automatisierten Anlageteilen oder in separat ventilierten Kabinen.Vor Reparaturen ist besondere Sorgfalt auf die Dekontamination der Apparaturen zu verwenden. Ausdämpfen sollte nur dann zulässig sein, wenn die Dämpfe sorgfältig kondensiert werden und nicht in die Atmosphäre gelangen können. Wenn nötig und vom Werkstoff her zulässig, kann die Reinigung durch Chemikalien zusätzlich gefördert werden. Zur chemischen Inaktivierung von Aminen kommen Hypochlorid, Formaldehyd oder auch die Diazotierung in Frage. Das Einsteigen in kontaminierte Behälter darf nur bei Tragen totaler Schutzkleidung und unter Verwendung eines Frischluftgerätes gestattet werden.

Zu 4.: Die Produktion und Verarbeitung kanzerogener aromatischer Amine sollte möglichst in separaten Gebäuden oder wenigstens in abgetrennten Gebäudeteilen erfolgen. Wände und Fußböden sollten die Chemikalien nicht aufnehmen können. Fußböden sollten ein ausreichendes Gefälle zu den Entwässerungen haben. Holz darf weder als Baumaterial noch für Gerätschaften verwendet werden. Durch ausreichende Stockwerkshöhen muß eine gute Ventilation gewährleistet sein. Notfalls ist für

Zwangsbelüftung bzw. -entlüftung zu sorgen. Entlüftungen dürfen nicht in Arbeitsräumen enden. Die Abluft muß in Filtern oder in Naßwäschern wirksam gereinigt werden. Belegschaften aus Betrieben, die kanzerogene aromatische Amine verarbeiten sowie auch deren Sozialräume, sollen von anderen, nicht gefährdeten Betrieben getrennt bleiben. Arbeitskräfte fremder Betriebe sollten Aminobetriebe und die dazugehörigen Sozialräume nicht betreten. Arbeitsplatzwechsel aus einem nicht gefährdeten in einen durch Kanzerogene gefährdeten Betrieb sollten tunlichst vermieden werden. Diese Regel betrifft ebenfalls die Handwerker, die in Aminobetrieben eingesetzt sind. Die strikte Einhaltung dieser Grundsätze gewährleistet eine lückenlose Überwachung des gefährdeten Personenkreises.

Die vom Unternehmer zur Verfügung zu stellende Schutzkleidung ist mindestens einmal wöchentlich zu wechseln. Sie darf aus dem Betriebsbereich nicht entfernt und außerhalb nicht getragen werden. Waschen und Ausbessern der Schutzkleidung müssen innerhalb des Betriebs durch immer denselben Personenkreis erfolgen, der ebenfalls - wie alle anderen Belegschaftsmitglieder - derselben gesundheitlichen Überwachung zu unterziehen ist.

Alkoholkonsum während der Arbeitszeit ist zu untersagen. Abgesehen von den Pausen ist das Rauchen, Schnupfen und Kauen von Tabak oder anderen Stoffen sowie das Essen und Trinken während der Arbeitszeit nicht zulässig.

b) Persönliche Arbeitsschutzmaßnahmen

Zu den persönlichen Schutzmaßnahmen zählen die Arbeitskleidung, eventuelle Atemschutzgeräte mit geeigneten Staubfiltern oder Fremdluftzufuhr sowie Einrichtungen, die der körperlichen Hygiene dienen.

Die Arbeitskleidung muß vom Arbeitgeber in ausreichender Menge (2-3 komplette Garnituren, bestehend aus Unterkleidung, Fußbekleidung, Oberbekleidung und Kopfbedeckung pro Person) nur zur persönlichen Benutzung zur Verfügung gestellt werden. Je nach Grad der Gefährdung gehören zur Arbeitskleidung zusätzlich dichte PVC-Handschuhe, undurchlässige lange Schürzen, Sicherheitsstiefel mit langen Stulpen, Überanzüge und Schutzmasken mit Fremdluftzufuhr. Die Reinigung der Kleidungsstücke sollte mit einem sauren synthetischen Reinigungsmittel erfolgen, da die Anwendung von Seifen zur Bildung der unlöslichen Base führt. Bei Verschmutzung der Arbeitskleidung mit hautgefährdenden Produkten sollte sofort ein Kleiderwechsel und eine gründliche Waschung, am besten eine Ganzkörperdusche vorgenommen werden. Persönliche Kleidungsstücke sind getrennt von der Arbeitskleidung aufzubewahren. Zum Einnehmen der Mahlzeiten sind ein besonderer Rock und Ärmelschützer zur Verfügung zu stellen, um eine Verunreinigung der Tische und Nahrungsmittel durch die Arbeitskleidung zu vermeiden. Vor den Mahlzeiten in den Pausen sind die Hände gründlich zu reinigen.

Das Duschen nach Schichtende sollte obligatorisch sein. Es sollte ausgiebig und gründlich geduscht werden. Die Duschzeiten

sollten der Arbeitszeit angerechnet werden. Reinigungsmittel und nur jeweils einmal zu verwendende Handtücher sind vom Arbeitgeber zur Verfügung zu stellen.

Die Betriebsangehörigen sind in persönlichen Gesprächen, durch Vorträge und Wandanschläge mit den Unfallverhütungsvorschriften vertraut zu machen. Sie müssen auf die mit ihrer Arbeit verbundenen Gefahren hingewiesen und zur persönlichen Hygiene angehalten werden.

Es hat sich in der Praxis als sinnvoll erwiesen, für reichliche Flüssigkeitszufuhr Sorge zu tragen (EHRLICHER). Am besten ist es, jedem Betriebsmitglied auf Werkskosten ein Kännchen Kaffee oder vitaminisierten Tee nach Schichtende zu gewähren, da Koffein die Wasserlöslichkeit der kanzerogenen Verbindungen steigert.

c) Einstellungs- und Überwachungsuntersuchungen -
Beurteilung der Untersuchungsbefunde, Einsatzfähigkeit

Die ärztlichen Einstellungs- und Überwachungsuntersuchungen für die in Aminobetrieben Beschäftigten haben gemäß den "Berufsgenossenschaftlichen Grundsätzen: Arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen G 34, - Aromatische Nitro- und Aminoverbindungen - " zu erfolgen.Federführend für diesen Grundsatz ist der Ausschuß Arbeitsmedizin, Arbeitskreis 3 "Gefährliche Arbeitsstoffe" der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie in Heidelberg (§§ 17, 18 ArbStoffV).

Die Beschäftigung Jugendlicher unter 18 Jahren in Aminobetrieben ist gesetzlich verboten (§15 ArbStoffV. Abs. 2, § 22 Abs. 1 Pkt. 5 JArb.SchG) sowie die Beschäftigung werdender und stillender Mütter (§ 15 Abs. 3 Pkt. 1, 2 ArbStoffV., § 4 Abs. 1 und Abs. 2 Pkt. 6 MuSchG).

Die Einstellung von Männern in Betriebe, die aromatische Amine herstellen oder verarbeiten, sollte nicht vor dem 35. Lebensjahr erfolgen, um die Wahrscheinlichkeit des Tumorbefalls in früherem Alter herabzusetzen. Der Vorzug sollte Männern nach Beendigung des 40. Lebensjahres gegeben werden.

Frauen sollten im Hinblick auf eine eventuelle Schwangerschaft grundsätzlich nicht vor Ablauf des 45. Lebensjahres in Aminobetrieben eingesetzt werden.

Die ärztliche Erstuntersuchung (vor Aufnahme der gefährdenden Tätigkeit) umfaßt die Feststellung der Vorgeschichte (allgemeine Anamnese, Arbeitsanamnese, Beschwerden), die ärztliche Untersuchung im Hinblick auf die Tätigkeit sowie die Untersuchung des Urinstatus (Eiweiß, Zucker, Gallenfarbstoffe, Sediment) und spezielle Untersuchungen wie: Blutstatus, Transaminasen, Gamma-Glutamyl-Transpeptidase, eventuell auch die Bestimmung der Glukose-6-Phosphatdehydrogynase, um genetisch determinierte Enzymdefekte, die eine besondere Empfindlichkeit gegenüber aromatischen Nitroaminoverbindungen bedingen, zu erkennen (Arbeitnehmer aus dem Mittelmeerraum).

Nicht geeignet für die Einstellung sind Personen mit

1. Erkrankungen des Blutes (z.B.Sichelzellenanämie) und der Blutbildungsstätten,
2. Leberschäden,
3. Nierenschäden,
4. chronischen Erkrankungen der Blase und der ableitenden Harnwege, insbesondere Neubildungen,
5. Allergien, insbesondere der Haut,
6. chronischen Erkrankungen der Haut,
7. Erkrankungen des peripheren und zentralen Nervensystems,
8. Erkrankungen der Psyche,
9. Alkoholabusus, Rauschmittelabhängigkeit, Medikamentenmißbrauch.

Die erste ärztliche Nachuntersuchung sollte je nach Disposition 6-9 Monate nach Aufnahme der gefährdenden Tätigkeit und weitere Nachuntersuchungen abhängig von der Exposition in

6-12monatigen Abständen erfolgen. Nach jeder akuten Intoxikation sowie nach jeder mehrwöchigen Erkrankung, die die Eignung in Frage stellt, sollte sofort nach ärztlichem Ermessen - in Einzelfällen kurzfristig - eine frühzeitige Nachuntersuchung des Beschäftigten erfolgen.

Die ärztliche Nachtuntersuchung umfaßt zusätzlich zu den bei der Erstuntersuchung geforderten Untersuchungen einen Blutausstrich auf Heinz'sche Innenkörper, Urinstatuts (Eiweiß, Erythrozyten), je nach Vorbefund alle 6 - 12 Monate eine zytologische Untersuchung des Urinsediments nach PAPANICOLAOU,bei wiederholter Mikrohämaturie oder nachgewiesenen pathologischen Zellen im Urinsediment eine urologische Untersuchung (Cystoskopie) sowie eine Untersuchung der Ausscheidung aromatischer Amine im Harn. In unklaren Fällen ist zur weiteren Sicherung eine Nieren- oder Leberdiagnostik durchzuführen (Serumkeratinin, Serumbilirubin, alkalische Phosphatase, Elektrophorese, Bromthaleintest etc.).

Befristet nicht geeignet für eine Tätigkeit in Aminobetrieben sind

1. Personen, die an einer unter den Einstellungskriterien genannten Erkrankung leiden, soweit eine Wiederherstellung zu erwarten ist,
2. Personen mit wiederholter Mikrohämaturie bis zur endgültigen urologischen Klärung der Blutungsquelle sowie Personen mit akuter und chronischer Harnblasenentzündung bis zur Ausheilung,

3. Personen nach akuter Intoxikation bis zur Normalisierung der klinischen Befunde oder Laborwerte.

Dauernde gesundheitliche Bedenken gegen die Beschäftigung in Aminobetrieben bestehen bei Personen mit bleibenden Schäden bei Erkrankungen wie unter den Einstellungsuntersuchungskriterien beschrieben sowie bei Personen mit nachgewiesenen Neubildungen im Bereich der ableitenden Harnwege. Nachgehende ärztliche Untersuchungen sind in einjährigen Abständen nach dem Ausscheiden aus einer Tätigkeit durchzuführen, die einen mindestens einjährigen Kontakt mit kanzerogenen aromatischen Aminen beinhaltet hat. Diese Untersuchungen erfolgen gemäß dem für ärztliche Nachuntersuchungen der Beschäftigten in Aminobetrieben vorgesehenen Schema. (9, 38, 46, 73, 74, 81, 83, 93, 145, 152, 153, 159, 169).

IV. Teil: Die Erkrankungen der ableitenden Harnwege durch aromatische Amine in Nordrhein in den Jahren 1937 - 1979

1. Der Aufsichtsbezirk des Staatlichen Gewerbearztes für Nordrhein

Der Aufsichtsbezirk des Staatlichen Gewerbearztes für Nordrhein in Düsseldorf umfaßt die Regierungsbezirke Düsseldorf und Köln. Alle Fälle von Erkrankungen der ableitenden Harnwege bei Mitarbeitern der Firmen, die ihren Hauptsitz im Bereich des Aufsichtsbezirks haben, und bei denen der begründete Verdacht einer beruflich bedingten Erkrankung vorliegt, werden von den meldenden Ärzten entweder direkt oder über die für das betreffende Unternehmen zuständigen Berufsgenosssenschaft dem Staatlichen Gewerbearzt Düsseldorf gemeldet (vgl. Abschnitt ".. aromatische Amine im Versicherungsrecht").

2. Auswertung der Unterlagen des Staatlichen Gewerbearztes für den Aufsichtsbezirk Nordrhein aus den Jahren 1937-1979

Das Aktenmaterial umfaßt alle gemeldeten Fälle, in denen eine beruflich bedingte Erkrankung der ableitenden Harnwege vermutet wurde, für den obenerwähnten Zeitabschnitt mit der Einschränkung, daß viele Unterlagen durch die Kriegswirren (Bombenangriffe etc.) verlorengegangen sind und nur teilweise rekonstruiert werden konnten. Die Hauptakten - soweit erhalten - befinden sich bei der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie in Heidelberg und teilweise in Köln, sind aber nicht EDVgemäß erfaßt, so daß ein Einblick in diese Akten auf große technische Schwierigkeiten stößt.

Nach Abschluß des Rentenverfahrens und Zuerkennung einer eventuellen Unfallrente durch den Rentenausschuß der Berufsgenossenschaft wird der Staatliche Gewerbearzt nach Abgabe seiner Stellungnahme überwiegend nicht über den Ausgang des Rentenverfahrens von der Berufsgenossenschaft informiert, so daß z.B. die Angaben über die anerkannte Höhe der Minderung der Erwerbsfähigkeit auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt lückenhaft sind. Diese Einschränkungen sind jedoch für die Fragestellung dieser Auswertung (Altersverteilung, Morbidität der Berufsgruppen, Exposition und Latenzzeiten, Verlauf der Erkrankungen) ohne größere Bedeutung. Ausgewertet wurden in dieser Arbeit alle versicherungsrechtlich anerkannten Fälle, d.h. Fälle einer tatsächlich beruflich bedingten Erkrankung der ableitenden Harnwege durch aromatische Amine. Die Zahl der gemeldeten Fälle war in diesem Zeitraum naturgemäß höher als die Zahl der anerkannten.

Das angegebene Alter der Erkrankten bezieht sich - unabhängig vom Meldejahr beim Staatlichen Gewerbearzt - jeweils auf das Alter zu dem Zeitpunkt, in dem die Erkrankung festgestellt wurde.

Die Expositionszeiten, d.h. die Zeitdauer des Kontaktes mit aromatischen Aminen, wurden jeweils zu vollen Jahren auf- bzw. abgerundet, abhängig davon, ob die Expositionsdauer länger bzw. kürzer als 5 Monate betragen hat.

Die errechneten Latenzzeiten (LZ) beinhalten den Beginn des Kontaktes mit der schädigenden Noxe bis zu den ersten Symptomen der Erkrankung in Jahren.

Die Höhe der angegebenen Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt betrifft die Höhe, in der die Minderung zum Zeitpunkt der Erkrankung anerkannt wurde. In den Fällen, in denen keine MdE rentenpflichtigen Grades (unter 20%) z.Zt. der Erkrankung vorgelegen hatte, wurde die finale MdE angegeben. Im allgemeinen wird die MdE in der Unfallversicherung im Falle einer Progredienz der Erkrankung abhängig von dem Gesundheitszustand des Erkrankten nach Begutachtung erneut festgesetzt (erhöht).

Im Unterschied zur Arbeitsfähigkeit ist die Erwerbsfähigkeit das Vermögen des Versicherten, sich unter Ausnutzung der Arbeitsmöglichkeiten, die sich ihm nach seinen Kenntnissen, seinen körperlichen und geistigen Fähigkeiten im gesamten Bereich des wirtschaftlichen Lebens bieten, einen Erwerb zu

verschaffen. Es kann jemand daher voll arbeitsfähig und dennoch erwerbsunfähig sein, weil er z.B. so entstellende Narben hat, daß er praktisch keinen Arbeitsplatz bekommt. Die MdE ist somit nach dem Umfang der verbleibenden Arbeitsmöglichkeiten auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt zu beurteilen (BSG 1, 174 § 581 Abs.2 RVO). So ist z.B. der Verlust eines Fingers bei einem Berufsmusiker anders zu beurteilen als bei einem Schlosser. Die MdE ist unabhängig vom tatsächlichen Einkommen, sie ist also nicht zwangsläufig auch eine Erwerbsminderung. Die Erwerbsfähigkeit vor der Berufskrankheit ist stets mit 100 zu bewerten und mit der nach der Erkrankung verbliebenen zu vergleichen. Danach ist der Grad der MdE individuell zu schätzen und in % anzugeben. Die vom Staatlichen Gewerbearzt bzw. vom Gutachter geschätzte Höhe der aus der anerkannten Berufskrankheit resultierenden MdE wird vom Rentenausschuß der Berufsgenossenschaft verifiziert. Dem Rentenausschuß ist es unbenommen, der vorgeschlagenen Höhe der MdE zuzustimmen oder nicht, oder eventuell einen anderen Gutachter zu hören.

Das jeweilige Jahr der Meldung ist als das sogenannte Berichtsjahr angegeben. Es umfaßt die Zeitdauer vom 1. Dezember bis zum 30. November des folgenden Jahres, so ist z.B. das Berichtsjahr 1937 die Zeit vom 1.12.1936 bis zum 30.11.1937.

a) Häufigkeit und Aufgliederung nach Jahren.
Ausgewertet wurden insgesamt 266 Fälle aus den Jahren 1937-1979. Die Häufigkeit und die Aufgliederung der Erkrankungen nach Jahren zeigt die folgende Tabelle IV/1:

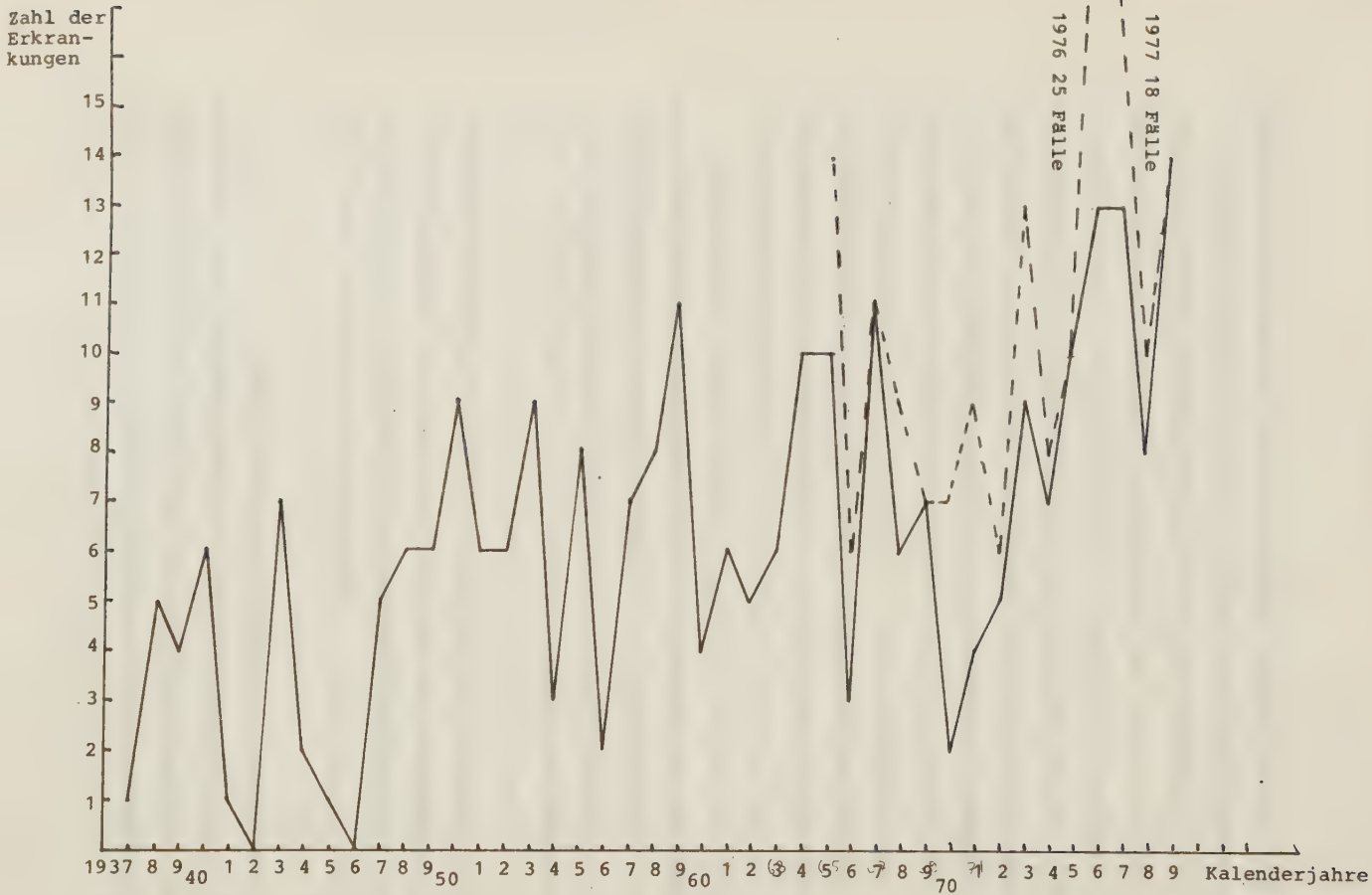


Diagramm IV/1 Häufigkeit und Aufteilung der Erkrankungen der ableitenden Harnwege durch aromatische Amine in Nordrhein nach Jahren von 1937 - 1979 (durchgezogene Linie). Im Vergleich dazu dieselben Erkrankungen in Nordrhein-Westfalen in den Jahren 1965 - 1979 (gestrichelte Linie).

b) Diagnose.

Bei den 266 Erkrankungen handelt es sich in

164 Fällen um Papillome = 61,65%, in

89 Fällen um Karzinome = 33,46%, darunter 4 unabhängige Zweittumoren (1,5%), und zwar Darmkarzinom (1mal), Bronchialkarzinom (1mal), Plattenepithelkarzinom der Wange (1mal) und einen Tumor des Epipharynx (1mal), sowie 13mal um eine Cystitis (4,89% der Erkrankungen).

Die Verteilung veranschaulicht folgendes Kreisdiagramm:

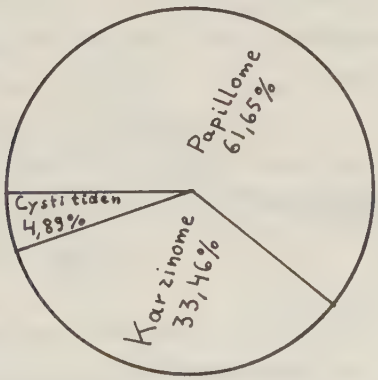


Diagramm IV/2: Prozentueller Anteil der Papillome, Karzinome und Cystitiden an den Erkrankungen der ableitenden Harnwege durch aromatische Amine in Nordrhein in den Jahren 1937 - 1979

c) Morbidität der einzelnen Berufsgruppen.

Die mit Abstand größte Gruppe der Erkrankten stellen mit 196 Personen, d.i. 73,68%, die direkt in der Produktion aromatischer Amine beschäftigten Chemiearbeiter. Ihnen folgen 46 Personen, d.i. 17,30%, in den Produktionsbetrieben tätig gewesener Handwerker. 10 Erkrankte, d.i. 3,76%, waren in Entwicklungslaboratorien tätig, in denen mit kanzerogenen aromatischen Aminen gearbeitet wurde. 4 Personen, 1,50%, arbeiteten in der Steinkohlenteerverwertung. Weitere restliche 10 erkrankte Personen, 3,76%, hatten ständigen oder intermittierenden beruflichen Kontakt mit Produkten der Farbindustrie, die mit kanzerogenen aromatischen Aminen kontaminiert waren.

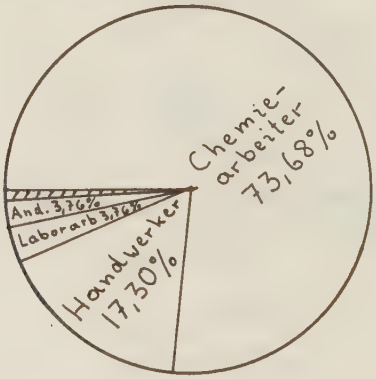


Diagramm IV/3: Prozentueller Anteil der einzelnen Berufsgruppen an den Erkrankungen der ableitenden Harnwege durch aromatische Amine in Nordrhein in den Jahren 1937 - 1979-

(Gestricheltes Feld = Arbeiter in der Steinkohlenteerverwertung: 1,50% der Erkrankten)

d) Alter und Morbidität.

Das Alter im Jahr der Erkrankung betrug im Mittel 56,5 Jahre mit einer Spannweite von 17 - 81 Jahren.

Die Varianz unter Verwendung der N-Wichtung des x-Datenfeldes beträgt $S^2 = \frac{(x - x)^2}{N} = 145,95$

Die Standardabweichung unter Verwendung der N-1Wichtung des x-Datenfeldes beträgt $S = \pm\sqrt{\frac{(x - x)^2}{N - 1}} = \pm 12,10$ Jahre

Das Alter im Jahre der Erkrankung betrug somit 56,5 $\pm$ 12,1 Jahre. Der jüngste Erkrankte war ein 17jähriger Mann (70(5)), der nach 2jähriger Exposition gegenüber Nitrodiphenylenoxid und 2-Nitro-3-Methoxydiphenylenoxid an einer Cystitis haemorrhagica erkrankte, die nach Behandlung folgenlos abklang, der älteste war ein 81jähriger Mann (266(14)), der nach 26jähriger Exposition gegenüber Benzidin und Beta-Naphthylamin an einem Transitionalzellkarzinom der Blase erkrankte.

Bei den 0-20jährigen fand sich eine Erkrankung, d.i. 0,38%,
bei den 21-30jährigen kamen 6 Erkrankungen vor, d.i. 2,26%,
bei den 31-40jährigen 18 Erkrankungen, d.i. 6,77%,
bei den 41-50jährigen 51 Erkrankungen, d.i. 19,17%,
bei den 51-60jährigen 80 Erkrankungen, d.i. 30,07%,
bei den 61-70jährigen 79 Erkrankungen, d.i. 29,70%,
bei den 71-80jährigen 29 Erkrankungen, d.i. 10,90% und
bei den 81-90jährigen 2 Erkrankungen, d.i. 0,75% aller im Zeitraum von 1937-1979 in Nordrhein vorgekommener Fälle beruflich bedingter Erkrankungen der Harnwege durch aromatische Amine.

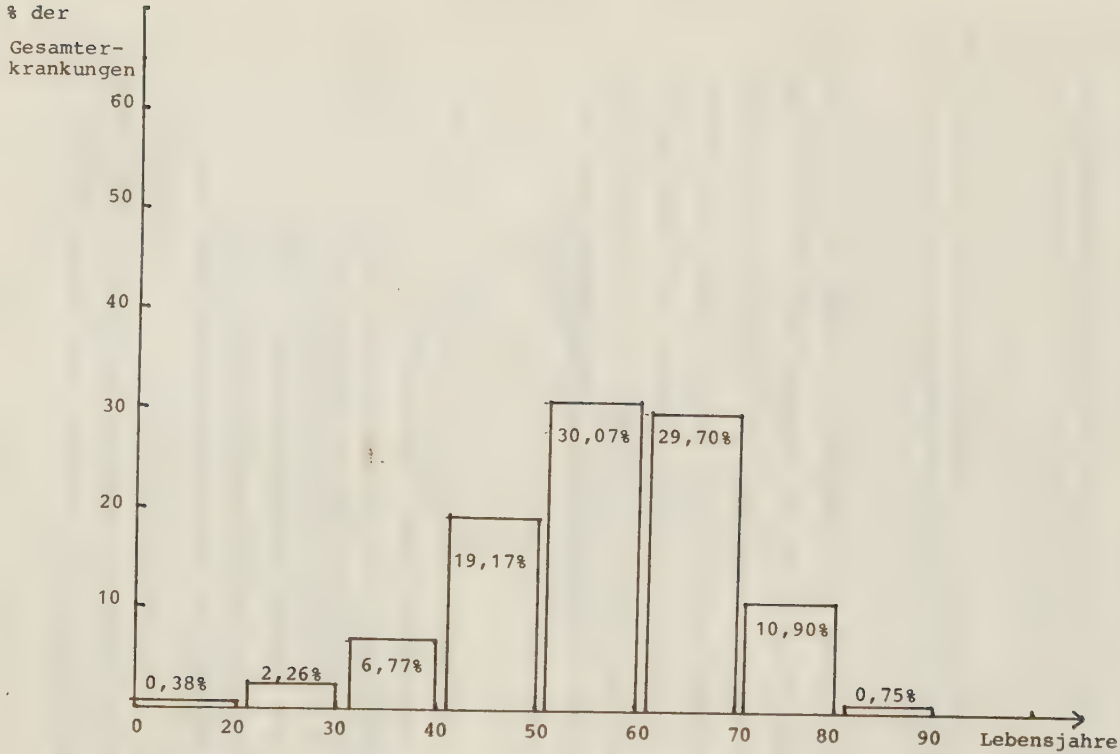


Diagramm IV/4. Morbiditätsverteilung der Erkrankungen der ableitenden Harnwege durch aromatische Amine in Nordrhein von 1937-1979 auf die verschiedenen Altersgruppen.

e) Mortalität.

Von dem 266 Fälle zählenden Krankengut verstarben an den Folgen der anerkannten Berufskrankheit der ableitenden Harnwege durch aromatische Amine in den Jahren 1937 - 1979 insgesamt 90 Personen, d.i. 33,83%.

Die Mortalitätsraten in Verteilung auf die einzelnen Jahre von 1937 - 1979 sind aus dem folgenden Diagramm IV/5 ersichtlich.

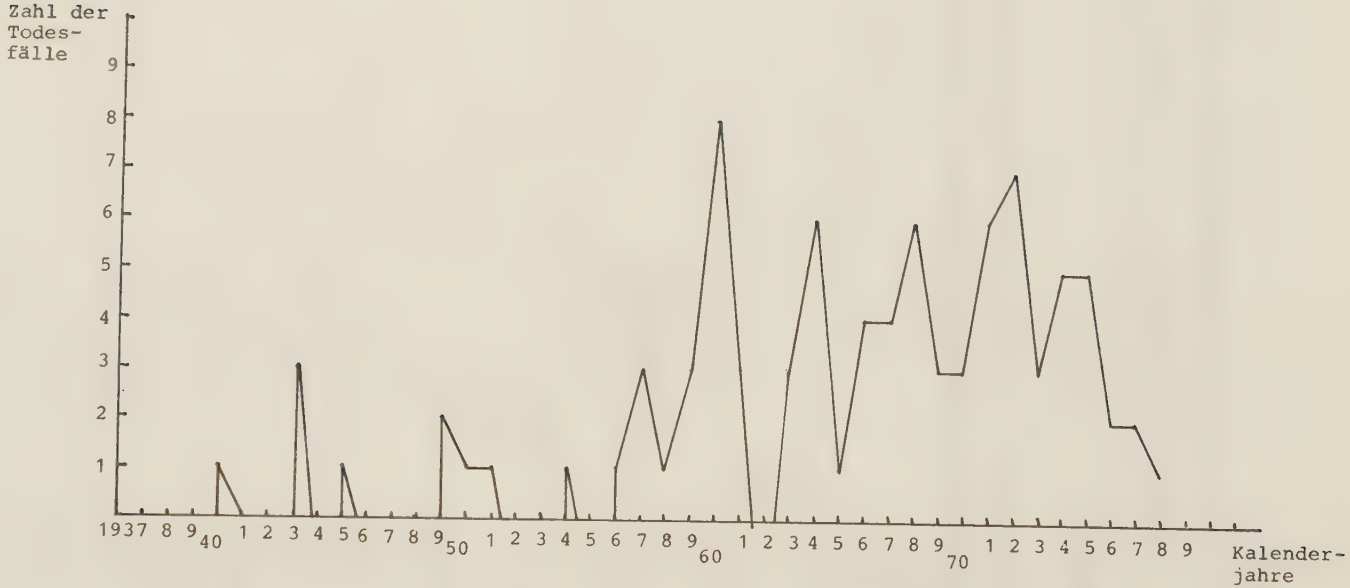


Diagramm IV/5. Mortalität infolge berufsbedingter Erkrankungen der ableitenden Harnwege durch aromatische Amine in Nordrhein in den Jahren 1937 - 1979

f) Expositionszeit.

Die mittlere Expositionszeit der Erkrankten gegenüber aromtischen Aminen betrug 14 Jahre und 2 Monate mit einer Spannbreite von 4 Monaten bis 48 Jahre. Die kürzeste Expositionszeit wies ein Mann auf, der 4 Monate gegenüber Beta-Naphthylamin exponiert war und nach einer Latenzzeit vom 53 Jahren an einem Blasenpapillom erkrankte. Die längste Expositionszeit wies ein 67jähriger Mann auf, der insgesamt 48 Jahre gegenüber Benzidin und 4-Aminodiphenyl und im selben Zeitraum noch 3 Jahre gegenüber Beta-Naphthylamin exponiert war. Dieser Mann erkrankte nach einer 20jährigen Latenzzeit an einem Transitionalzellkarzinom der Blase.

Die Varianz der Expositionszeit beträgt unter Verwendung der N-Wichtung des x-Datenfeldes $S^2 = 117,51$.

Die Standardabweichung beträgt unter Verwendung der N-1Wichtung des x-Datenfeldes $S = \pm 10,86$ Jahre.

Die Expositionszeit in den 265 ausgewerteten Fällen betrug demnach 14 Jahre und 2 Monate $\pm$ 10 Jahre und 10 Monate.

Die Häufigkeitsverteilung der Expositionszeiten-bezogen auf das gesamte Krankengut-zeigt das Diagramm IV/6 und die Tabelle IV/8.1.

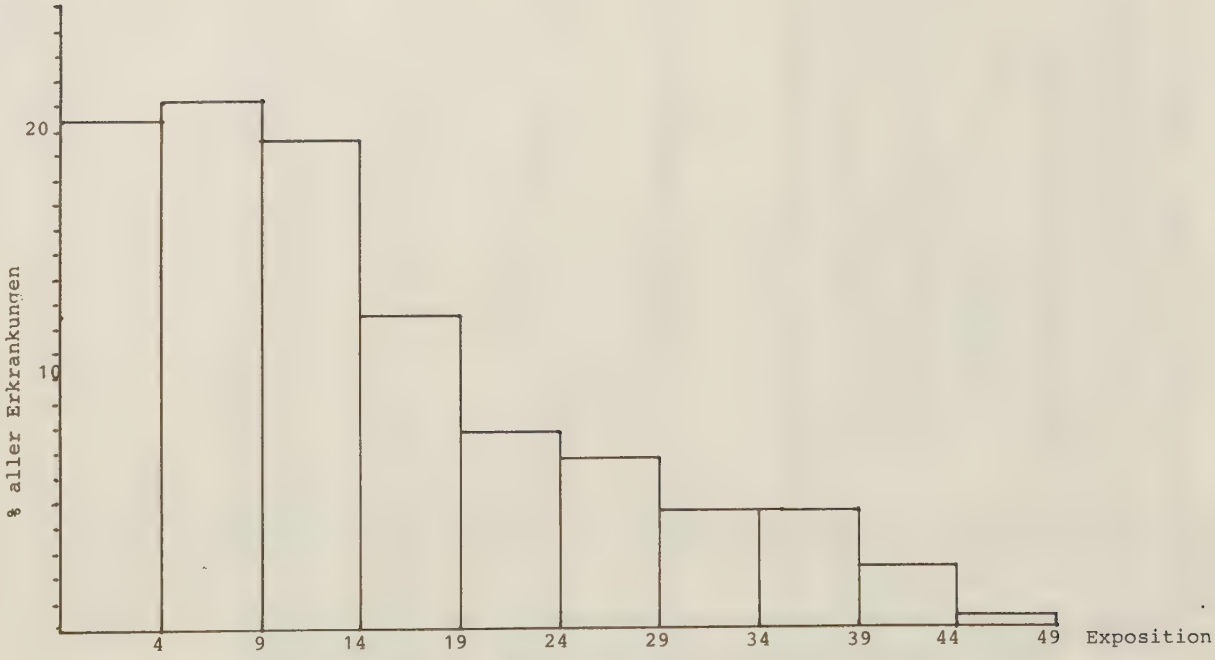


Diagramm IV/6. Prozentuelle Häufigkeitsverteilung der Expositionszeiten im gesamten Krankengut.

g) Latenzzeit.

Die Latenzzeit betrug in den 266 ausgewerteten Fällen im Mittel 27,57 Jahre mit einer Spannbreite von 2 - 66 Jahren. Die kürzeste Latenzzeit wies ein 42jähriger Mann auf, (8(2)), der 2 Jahre nach einer 2jährigen Exposition gegenüber Beta-Naphthylamin an einer Blasenpapillomatose erkrankte. Die längste Latenzzeit hatte der weiter oben beschriebene älteste 81jährige Mann, (266(14)), der nach einer 26jährigen Exposition gegenüber Benzidin und Beta-Naphthylamin nach 66 Jahren an einem Transitionalzellkarzinom der Harnblase erkrankte.

Die Varianz der Latenzzeiten beträgt in 266 ausgewerteten Fällen unter Verwendung der N-Wichtung des x-Datenfeldes $S^2 = 171,26$.

Die Standardabweichung betrug für die 266 Latenzzeiten unter Verwendung der N-1Wichtung des x-Datenfeldes $S = \pm 13,11$ Jahre.

Die Latenzzeit der 266 ausgewerteten Erkrankungen beträgt demnach 27,5 Jahre $\pm$ 13 Jahre 1 Monat.

Die Häufigkeitsverteilung der Latenzzeiten bezogen auf die Gesamtzahl der Erkrankungen ist dem Diagramm IV/7 sowie der Tabelle IV/8.2 zu entnehmen.

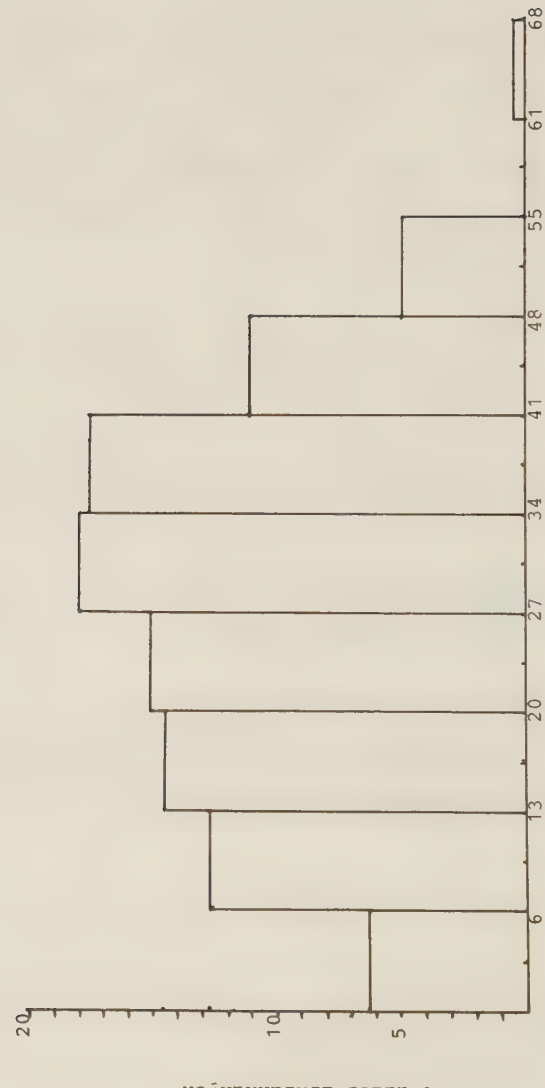


Diagramm IV/7. Prozentuelle Häufigkeitsverteilung der Latenzzeiten im gesamten Krankengut.

1. Häufigkeitsverteilung der Expositionszeiten.

Exposition (Jahre)	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49
Zahl der Fälle	54	56	52	33	21	18	12	12	6	1
% der Gesamterkrankungen	20,38	21,14	19,62	12,45	7,92	6,79	4,53	4,53	2,26	0,38

2. Häufigkeitsverteilung der Latenzzeiten.

Latenzzeit (Jahre)	0-6	7-13	14-20	21-27	28-43	35-41	42-48	49-55	55-61	62-68
Zahl der Fälle	14	34	39	40	48	47	30	13	-	1
% der Gesamterkrankungen	5,26	12,78	14,66	15,04	18,04	17,67	11,28	4,89	0,00	0,38

Tabelle IV/8. Häufigkeitsverteilung der Expositions- und Latenzzeiten im gesamten Krankengut.

V. Diskussion

Unter Zugrundelegung der anhand der Analyse von 266 Erkrankungen in Nordrhein errechneten mittleren Latenzzeit von 27,5 Jahren müßte theoretisch resultieren, daß der Gipfel der Erkrankungen von 1959 - 1968 und von 1973 - 1979 einem Beginn der Exposition gegenüber kanzerogenen aromatischen Aminen in den Jahren zwischen 1931 bis 1940 und in den Jahren zwischen 1945 und 1951 entsprechen müßte (Diagramm IV/2). Ein Vergleich mit den tatsächlichen Expositionszeiten der Erkrankten zeigt eine gute Übereinstimmung mit den theoretisch errechneten Werten.

Die Produktion von z.Zt. als Kanzerogene bekannten aromatischen Aminen in reiner Form wurde 1971 mit der Einstellung der Benzidinproduktion in Nordrhein praktisch aufgegeben. Die Einstellung der Produktion von 4-Aminodiphenyl erfolgte schon erheblich früher, etwa Anfang der 40er Jahre.

Unter Berücksichtigung der oben erwähnten Latenzzeit von 27,5 $\pm$ 13 Jahren würde sich somit rein theoretisch folgern lassen, daß die letzten Erkrankungen der ableitenden Harnwege durch aromatische Amine in der Zeit zwischen 1985 bis 2011 in Nordrhein auftreten dürften. Somit wäre auch unter Berücksichtigung längerer Latenzzeiten im Laufe des zweiten Dezenniums des dritten Jahrtausends mit dem Auslöschen der Erkrankungen zu rechnen. Einschränkend muß jedoch bemerkt werden, daß, obwohl die Herstellung reiner kanzerogener aromatischer Amine in Nordrhein eingestellt wurde, auch in der laufenden Produktion noch mit einer gewissen Verunreinigung der Produkte bzw. Zwischenprodukte sowohl durch

Spuren von 4-Aminodiphenyl als auch mit Spuren von Beta-Naphthylamin gerechnet werden muß. Der Grad der Verunreinigung, der in den 50èr Jahren noch etwa mit 5% beziffert wurde, konnte jedoch seither laufend herabgesetzt werden, so daß z.Zt. mit einem Verunreinigungsgrad von nicht mehr als 0.001% gerechnet werden kann.

Arbeitsmedizinischen Erfahrungen zufolge dürfte bei Einhaltung der z.Zt. geltenden betriebshygienischen Arbeitsschutzmaßnahmen eine Exposition gegenüber diesen Produkten keine Erkrankungen mehr verursachen, bzw. ein derartiges Verlagern der Latenzzeiten bewirken, daß diese die Grenzen der Lebenserwartung überschreiten (s.a. "Quantitative Aspekte der Karzinogenese"). Interessant im Zusammenhang mit der Einstellung der Produktion der als kanzerogen bekannten aromatischen Amine waren werksärztliche Beobachtungen beim Abbruch eines Betriebes im Jahr 1979, in dem vorher reines Benzidin hergestellt wurde. Während der ersten 2 Tage der Abbrucharbeiten wurden bei den dabei Tätigen im Rahmen der Überwachungsuntersuchungen erhebliche Benzidinausscheidungen im Harn festgestellt. Auf dringendes Anraten des arbeitsmedizinischen Dienstes erfolgten entsprechende Arbeitsschutzmaßnahmen, die zu einer Verringerung der Exposition und zur Reduzierung der Werte im Harn bis unterhalb der Nachweisgrenze führten.

Ob die berufsbedingten Erkrankungen der ableitenden Harnwege durch aromatische Amine in absehbarer Zeit völlig ausgemerzt werden können, ist fraglich. Vieles hängt von der allgemeinen Lage auf dem Weltenergiemarkt ab. Eine Progredienz der Ölkrise

würde zwangsläufig zu einem erhöhten Einsatz der Steinkohle als Energieträger führen, was in der Konsequenz erhöhten beruflichen Kontakt mit Abbauprodukten der Steinkohle wie Steinkohlenteer und Pech haben würde, die erhebliche Mengen aromatischer Kanzerogene enthalten.

Im eigenen Krankengut stellen die Erkrankungen der ableitenden Harnwege durch Arbeiten in der Teerverwertung zwar nur 1,5% der Gesamterkrankungen dar, haben auch verhältnismäßig sehr lange Latenzzeiten (11 - 40 Jahre), die berufsbedingte Gefährdung ist jedoch aufgrund der z.Zt. zur Verfügung stehenden Ergebnisse arbeitsmedizinischer Erhebungen unverkennbar. Hierzu kommt noch die Tatsache, daß die Kanzerogenität einiger aromatischer Amine für den Menschen erst verhältnismäßig spät entdeckt wurde, so daß sich dadurch die Einführung technischer Schutzmaßnahmen verzögerte. Als Beispiel kann das 6-Amino-2-äthoxynaphthalin dienen, dessen kanzerogene Eigenschaften erst 1971 festgestellt wurden.

Den mit Abstand größten Anteil an Erkrankungen in Nordrhein haben mit 61,65% an den Gesamterkrankungen durch aromatische Amine die Papillome. Allerdings betrifft diese Zahl nur die Erstdiagnosen. Wie aus den tabellarischen Aufstellungen der Fälle ersichtlich ist, ist die Prognose infolge häufiger maligner Entartungen sowie infektionsbedingter Komplikationen seitens der ableitenden Harnwege fast so infaust wie bei den Karzinomen, die 33,46% der Gesamterkrankungen ausmachen.

Bei der Lokalisation der Aminotumoren überwiegt die Harnblase. Sitz der Aminotumoren waren in 97,37% der Fälle die Harnblase,

nur in 1,50% das Nierenbecken und in 1.13% die Harnleiter. Die durch nicht als kanzerogen angesehenen aromatischen Amine bedingten Cystitiden stellten nur vorübergehende Erkrankungen dar, die bei entsprechender Behandlung folgenlos abklangen. Die durch als kanzerogen bekannten aromatischen Amine ausgelösten Cystitiden waren überwiegend Ausdruck einer Präpapillomatose bzw. Präkanzerose, wie der spätere Verlauf erwies. Produktionsarbeiter, die direkt bei der Herstellung kanzerogener aromatischer Amine bzw. ihrer Zwischen- und Endprodukte tätig waren, stellten mit 73,68% den mit Abstand größten Teil der Erkrankten. An zweiter Stelle rangierten mit 17.30% die Produktionsstättenhandwerker.

Die Altersverteilung der Erkrankten (Diagramm IV/5) folgt weitgehend der statistischen Gesetzmäßigkeit einer einerseits durch das Alter bei Eintritt in das Berufsleben und andererseits durch die Lebenserwartung etwas verschobenen Normalverteilung. Der größte Teil der Erkrankten (59,77%) war z.Zt.der Erkrankung zwischen 51 und 69 Jahre alt.

Die höchste Mortalitätsrate an Aminotumoren war in dem ausgewerteten Zeitraum in den Jahren 1961 - 1977 zu verzeichnen. Gegenwärtig ist eine fallende Tendenz zu beobachten, die jedoch keine sichere Prognose für die kommenden Jahre erlaubt.

Die meisten Erkrankten waren gegenüber mehreren kanzerogenen aromatischen Aminen exponiert. In den Fällen, bei denen in der tabellarischen Zusammenstellung nur eine kanzerogene aromatische

Aminoverbindung angegeben wird, handelt es sich nur um einen gesicherten Kontakt mit dieser Substanz. Die Eigentümlichkeiten der Produktion bedingen jedoch in jedem Fall Kontakte mit verschiedenen Kanzerogenen der aromatischen Reihe. Wenig sinnvoll erscheint daher die Angabe der Latenzzeiten nur für eine einzelne kanzerogene aromatische Aminoverbindung, wie sie TSUJI und SCOTT errechnet haben.

Eine Korrelation zwischen längerer Exposition und Tumortyp konnte in dem eigenen Material nicht festgestellt werden. Die aufgrund des Eigenmaterials ermittelte mittlere Latenzzeit der Erkrankungen beträgt 27,5 Jahre ± 13 Jahre 1 Monat.

Einen Vergleich mit den von verschiedenen Autoren angegebenen mittleren Latenzzeiten veranschaulicht folgende Tabelle:

ÜBELIN und PLETSCHER 1954	GOLDBLATT 1949	OPPEN-HEIMER 1927	BÜTTNER 1931	ANDERSON 1934	MÜLLER 1951	VIGLIANI und BARSOTTI 1962	eigenes Material 1980
18,6 J	18,95 J	18,5 J	17,5 J	13 J	17,5 J	18,75 J	27,57 J

Wie ersichtlich, differieren die von verschiedenen Autoren angegebenen Latenzzeiten mit einer Ausanhme (ANDERSON, 13 J) nicht erheblich und schwanken zwischen 17,5 und 18,95 J. Die aufgrund eigenen Materials errechnete mittlere Latenzzeit ist um etwa 10 Jahre länger. Diese Differenz kann verschiedene Ursachen haben. Einmal ist die Zahl der von den oben erwähnten Autoren ausgewerteten Fälle mit einer Ausnahme wesentlich kleiner. Die größte Zahl der Fälle war 283 (VIGLIANI und BARSOTTI), bei ÜBELIN und PLETSCHER waren es z.B. 100 Fälle.

Man kann deshalb den eigenen Berechnungen, die immerhin auf 266 Fällen basieren, eine gewisse statistische Allgemeingültigkeit zuordnen, zumal die Erkrankten im eigenen Material auch teilweise sehr kurze Latenzzeiten aufweisen (kürzeste Latenzzeit 2 Jahre).

Zum zweiten spielt auch der Zeitpunkt der Erhebung eine Rolle. Wenn man die Expositions- und Latenzzeiten des hier vorgestellten Materials miteinander vergleicht, so läßt sich folgendes feststellen: Sehr kurze Expositionszeiten entsprechen im allgemeinen sehr langen Latenzzeiten. Unterstellt, daß eine kürzere Expositionszeit - mit einem gewissen Vorbehalt - im allgemeinen mit einer mengenmäßig geringeren Aufnahme des Kanzerogens gleichzusetzen ist, würde dies bedeuten, je geringer die aufgenommenen Mengen des Karzinogens, desto längere Latenzzeiten sind zu erwarten, was sich auch mit den experimentellen Erfahrungen deckt. Der Zeitpunkt der Auswertung käme hier insofern zum Tragen, daß man in den Anfängen der Farbstoffindustrie sowie bis in die 40er Jahre mit einer viel intensiveren Exposition rechnen mußte als nach 1950, was zwangsläufig eine Verkürzung der Latenzzeit zur Folge hatte.

Zum dritten liegt bei dem eigenen Material in 41,35% der Fälle die Expositionszeit - zum Teil sogar erheblich - unter 10 Jahren, was sich in einer Verlängerung der Latenzzeiten äußert und somit auch die mittlere Latenzzeit erhöhen muß.

Schließlich wird darauf hingewiesen, daß die Personen, die bis etwa in die 30er Jahre gegenüber 4-Aminodiphenyl, einem der potentesten Humankarzinogene exponiert waren, sehr kurze Latenzzeiten aufweisen.

Bei steigenden Expositionszeiten nähern sich ihre Werte denen der Latenzzeiten bis zum Ausgleich. Dieses Phänomen erklärt sich aus der Definition der Latenzzeit. Je länger die Expositionszeit, desto mehr tritt eine Überlappung beider Zeiträume ein.

Die anteilmäßig größte Gruppe der Erkrankten (21,14%) war 5 - 9 Jahre gegenüber kanzerogenen aromatischen Aminen exponiert. Expositionszeiten von 4 Monaten bis 14 Jahren hatten 61,14%, und von 4 Monaten bis 19 Jahren 73,59% der Erkrankten. (Diagramm IV/6 und Tabelle IV/8.1.).

Der größte Teil der Exponierten (18,04%), erkrankte im Zeitraum von 28 bis 34 Jahren nach Beginn der Exposition, 50,75% nach 21 bis 41 Jahren und 76,69% nach 14 bis 48 Jahren. (Diagramm IV/7 und Tabelle IV/8.2.). Daraus würde sich folgern lassen, daß 2/3 aller Exponierten frühestens 14 und spätestens 48 Jahre nach Beginn der Exposition mit einer Neubildung der ableitenden Harnwege zu rechnen haben. Es muß hier unterstrichen werden, daß die statistischen Folgerungen notwendigerweise allgemeiner Natur sind. Quantitative Aussagen betreffend das Ausmaß der Exposition lassen sich daher nur annähernd machen. In den ausgewerteten Unterlagen finden sich keine Angaben über Schadstoffkonzentrationsmessungen am Arbeitsplatz

noch über Messungen der evtl. Schadstoffaufnahme durch ein "biological monitoring". Dieses ist insofern verständlich, daß systematische Messungen der Schadstoffkonzentrationen an Arbeitsplätzen und eine systematische gesundheitliche Überwachung der Arbeitnehmer eine verhältnismäßig neue Errungenschaft des Arbeitsschutzes darstellen, die noch heute in manchen Industriezweigen nicht zufriedenstellend gehandhabt werden.

Unter den 266 Erkrankungsfällen des eigenen Materials fanden sich nur 4 Fälle, das ist 1,50% vom Aminotumor unabhängiger Primärtumoren anderer Organe. Da andere Autoren (KORALLUS,*) MÜLLER) einen erheblich höheren Prozentsatz gefunden haben, wurden zusätzlich vom Autor die ergiebigeren Unterlagen der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Bezirksstelle Köln, diesbezüglich gesichtet. *) (mündl.Mitteilung v.20.6.1980)

Es fanden sich insgesamt 31 Fälle von Mehrfachtumoren (s. auch Teil II/2).

Eine annähernde statistische Hochrechnung ergab einen 9%igen Anteil dieser primären Mehrfachtumoren an den Gesamterkrankungen der ableitenden Harnwege durch aromatische Amine in Nordrhein-Westfalen. Es erhebt sich nun die Frage, wie diese Zahl zu interpretieren ist.

Nach BAUER pflegen Organtumoren zu 98% solitär aufzutreten. SCHOENBERG fand in seiner großangelegten Studie (s. auch Teil II/2.), einen Anteil von 5,66% primärer Mehrfachtumoren bei den von ihm untersuchten Erkrankungen an Harnwegtumoren.

Bezogen auf die Größe des von ihm untersuchten Kollektivs (8.268 Erkrankungen) kann man diesem Ergebnis einen hohen Grad der Allgemeingültigkeit zuordnen.

Natürlich stellt dieses Resultat einen Mittelwert aller Erkrankungen dar ohne Rücksicht auf die evtl. Ätiologie. Bei Kollektiven die gegenüber kanzerogenen aromatischen Aminen exponiert waren, liegt dieser Anteil z. T. erheblich höher. (Eigenes Material 9%, MÜLLER 10,4%, KORALLUS*14%). Wie läßt sich nun diese Differenz erklären? *) (mündl.Mitteilung v.20.6.80)

SCHOENBERG fand in seinem Material insgesamt 468 Zweittumoren bei einem Primärtumor der Harnwege. Darunter fanden sich insgesamt 51 - d. i. 10,89 - Bronchialkarzinome. Im eigenen Material liegt der Anteil der Bronchialkarzinome erheblich höher. Auf 31 Mehrfachtumoren entfallen 12 - d. i. 38,70% - auf primäre Zweittumoren der Lunge. Nun sind die gegenüber kanzerogenen aromatischen Aminen Exponierten reine Männerkollektive, bei denen der Anteil der Bronchialkarzinome ohnehin schon höher liegt als bei Frauen.

Im Material von SCHOENBERG waren in den 51 Fällen von Bronchialkarzinomen als unabhängige Zweittumoren Männer 48mal und Frauen nur 3mal betroffen.

Bezüglich des Bronchialkarzinoms sind außerberuflich Risikofaktoren bekannt - vor allem das Tabakrauchen - die sicher nicht unerheblich für das erhöhte Bronchialkrebsrisiko bei Männern verantwortlich sind. Von den in der chemischen Industrie beruflich tätigen Männern, die u. a. mit kanzerogenen aromati-

schen Aminen Kontakt hatten, ist mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß sie unabhängig von der Produktionspalette des Betriebes (Chrombetriebe, Teer verarbeitende Industrie) auch der Einwirkung anderer industrieller Lungenkarzinogene ausgesetzt waren. Die Nähe des Wohnortes zum Arbeitsplatz könnte hier durch die Umweltbelastung mit karzinogenen Schadstoffen auch eine Rolle spielen.

Leider blieb der evtl. Einfluß außerberuflicher karzinogener Noxen in den oben erwähnten Arbeiten unberücksichtigt, so daß diese Erwägungen zwangsläufig einen spekulativen Charakter haben. Es ist jedoch durchaus wahrscheinlich, daß der erhebliche Anteil von Bronchialkarzinomen bei den aminotumorunabhängigen Zweittumoren andere Ursachen hat als eine Einwirkung kanzerogener aromatischer Amine. Es ist vorstellbar, daß bei Ausschluß anderer Noxen die Quote der Mehrfachtumoren in einem anderen gegenüber kanzerogenen aromatischen Aminen exponierten Kollektiv den Anteil derselben bei der nichtexponierten Bevölkerung nicht überschreitet.

Die angeschnittenen Probleme sind zur Zeit noch Gegenstand fortdauernder Untersuchungen.

Zusammgefaßt ergeben sich aus dem eigenen Material keine gesicherten Hinweise darauf, daß kanzerogene aromatische Amine imstande wären,Tumoren an anderen Organen als den ableitenden Harnwegen zu verursachen.

Das dargestellte Problem der Aminotumoren zeigt die Risiken des technischen Fortschritts,von denen die Schädigungen durch kanze-

rogene aromatische Amine nur einen kleinen Teil betragen. Es zeigt aber auch, wie man durch seine Gefahrenerkennung den negativen Folgen für den Menschen entgegenwirken kann.

Der Arbeitsmedizin kommt die Aufgabe zu, durch Erkennen der Gefahren und Erarbeiten prophylaktischer Maßnahmen, das Risiko einer beruflich bedingten Gesundheitsschädigung des Menschen zu minimieren.

Es gilt nicht, den technischen Fortschritt zu verneinen, sondern durch Erkennung seiner negativen Auswirkungen diesen soweit wie möglich vorzubeugen.

Vorbeugen ist besser als heilen!
(2, 3, 16, 21, 41, 63, 83, 72, 111, 124, 133, 136, 140)

VI. Zusammenfassung

Diese Arbeit enthält eine Darstellung des Problems der beruflich bedingten Erkrankungen der ableitenden Harnwege durch aromatische Amine aus arbeitsmedizinischer und versicherungsrechtlicher Sicht, unter besonderer Berücksichtigung versicherungsmedizinisch relevanter wissenschaftlicher Erkenntnisse.

Am Beispiel dieser Berufskrankheit wird versucht, die Vielschichtigkeit der Aspekte darzustellen, mit denen sich der Gewerbearzt sowohl im Rahmen seiner Zuständigkeit für den medizinischen Arbeitsschutz als auch im Bereich seiner versicherungsmedizinischen Mitwirkung bei der Durchführung des Berufskrankheitenverfahrens auseinanderzusetzen hat.

Im Teil IV der Arbeit werden 266 Fälle berufsbedingter Erkrankungen der ableitenden Harnwege in Nordrhein von 1937 bis 1979 aus den Unterlagen des Staatlichen Gewerbearztes für den Aufsichtsbezirk Nordrhein in Düsseldorf ausgewertet. Die Ergebnisse werden mit denen anderer Autoren verglichen und diskutiert. Anhand der erhaltenen Daten wird versucht, eine Morbiditätsprognose dieser Erkrankungen in Nordrhein zu erstellen.

Im Anhang werden die Exposition, die Latenzzeit sowie der klinische Verlauf der einzelnen Erkrankungen in Nordrhein tabellarisch dargestellt.

VII Literaturverzeichnis

1. Aboul Nasr A.L., Gaza Yerli M.E., Fawzi R.M., El Sibai I.: Epidemiology and patology of cancer of the bladder in Egypt in: "Symposion on Cancer of urinary bladder". Karger, Basel 1963.

2. Adam J.: Einführung in die medizinische Statistik. VEB Verlag "Volk und Gesundheit", Berlin, 1966.

3. Adam J., Scharf J.H., Enke.: Methoden der statistischen Analyse in Medizin und Biologie. J. Fischer Verlag 1971.

4. Allegra S.A., Broderick P.A., Corvese N.C.: Cytology and histogenetic observations in well differentiated transitional cell carcinoma of bladder. J. Urol. 107, 777, 1972.

5. Allen N.G., Boyland E., Dukes C.E., Horning E.S., Watson J.G.: Cancer of the urinary bladder induced in mice with metabolites of aromatic amines and tryptophan. Brit. J. Cancer 11,212, 1957.

6. Alken C.E.: Leitfaden der Urologie. G. Thieme Verl. 1968.

7. Alken C.E., Hohenfellner R., Sökland J.: Die operative Behandlung der Geschwülste der Niere, des Harnleiters und der Harnblase in Holder E.: Therapie maligner Tumoren, Hämoblastosen und Hämoblastome. Bd. II, Enke, Stuttgart, 1968.

8. Anthony, Honor M., Thomas, Gretta M.: Tumours of urinary bladder. An analysis of the occupations of 1030 patients in Leeds, England. J.National Cancer Inst. 45,879-895, 1970.

9. Ariens E.J., Mutschler A.N., Simonis: Allgemeine Toxikologie. Georg Thieme Verl., 1978.

10. Aschner P.W.: Patology of vesical neoplasms. J. amer. med. Assoc.: 91, 1697, 1928.

11. Ash J.E.: Ephitelial tumors of bladder. J. urol. 44,135,1940.

12. Baader E.W.: Berufskrankheiten. Urban und Schwarzenberg, München-Berlin, 1960.

13. Barringer B.S.: Twenty-five years of radon treatment of cancer of the bladder. J. amer. med. Ass. 135,616, 1947.

14. Battye R.: Bladder Carcinogens occuring during the production of "towngas" by coal carbonisation. Hyg. Toxicol.,Occupational Diseases 3: 153-158,1969.

15. Bau M.: Die entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten. G. Thieme Verl., Stuttgart 1953.

16. Bauer K.H.: Das Krebsproblem.2. Aufl.,Springer Verl. 1963.

17. Bauer, Kölsch, Engel, Krohn: Die Ausdehnung der Unfallversicherung auf die Berufskrankheiten. Berlin, 1929.

18. Beilstein XII,131,E I, 645 XXV, 397: Jubilee of the Discovery of Mauve and of the Foundation of the Coal-tar Colour Industry. London 1906.

19. Belman S., Troll W.: The Reaction of Bladder Carcinogens and Mutagens with Deoxyribonucleic Acid. Symposium in Coral Gables:"Bladder Cancer". Aesculapius Publishing Co., Birmingham,Alabama, S. 58.

20. Bereiter, Hahn: Unfallversicherung. 2. Aufl. 1963. E.Schmidt Verl. Berlin.

21. Berenblum J.: Cancer Research today. Oxford Press, 1967.

22. Berry N.E., Hamilton J.D.: Diagnosis of bladder tumours. J. Urol. 64, 464, 1950.

23. Bichler K.H.: Transurethrale Therapie des Harnblasenkarzinoms Urologe,19: 210-211, 1979.

24. Billiard-Duchesne J.L.: Les amino-tumeins de la versie. J. d'Urologie 65: 748-791, 1959

25. Boden O.: Der Blasenkrebs als Berufskrankheit und seine Therapie. 20 Jahre Begutachtung Anilintumorkranker. Verh. Dtsch.Ges. Urol., Leipzig 1954.

26. Boeminghaus H.: Urologie Bd. I-II, Bunaschewski, München, 1971.

27. Bonser G.M.,Georgina M.,Bradshaw L.,Clayson D.B.,Jull J.W.: A further study of the carcinogenic properties of ortho-hydroxy-amines and related compounds by bladder implantation in the mouse. Brit. J. Cancer, 10:539, 1956.

28. Bonser G.M.,Clayson D.B.,Jull J.,Pyrah J.: The carcinogenic activity of 2-naphtylamine. Brit. J. Cancer 10: 533,1956.

29. Bonser G.M.: Epithelial tumours of bladder in dogs induced by pure Betanaphtylamine. J. Path.&Bact.:55,1,1943.

30. Bonser G.M.,Clayson D.B.,Jull J.W.:An experimental inquiry into the cause of industrial cancer. Lancet,2,286, 1951

31. Boyland E.,Kinder C.H., Manson D.: The biochemistry of aromatic amines.8. Synthesis and Detection of Di-(2-amino-1-naphtyl)hydrogen phosphate, a metabolite of 2-naphtylamine in dogs. Biochem.J. 78:175-178, 1961.

32. Boyland E., Manson D.: The metabolism of 2-naphtylamine. Brit.Empire Cancer Compaign S.38,1962

33. Boyland E.,Manson D.: The metabolism of 2-naphtylamine and its derivates. Brit. Empire Cancer Compaign. S.40, 1973.

34. Boyland E.: The biochemistry of bladder cancer. Thomas, Springfield, 1963.

35. Boyland E.,Busby E.R.,Dukes C.E.,Grover P.L., Manson D.: Further experiments on implantation of materials into the urinary bladder of mice. Brit.J. Cancer 18,575, 1964.

36. Brill E.,Radomski J.: Studies of the N-Hydroxylation and the photochemical Oxydation of 2-naphtylamine."Bladder cancer" Symposium in Coral Gables 1967. Aesculapius Publishing Birmingham, Alabama,S.90.

37. Brockhaus der Naturwissenschaft und Technik. Wiesbaden 1972.

38. Bryan G.T.,Brown R.R.,Price J.M.: Incidence of mouse bladder tumors following implantation of paraffin pellets containing certain tryptophan metabolites. Canc.Res. 24,582, 1964.

39. Buckup H.: Aufsicht und Überwachung der gesundheitlichen Prophylaxe in ärztlicher Hinsicht. Hdb. ges. Arbeitsmed.Bd.IV/2.

40. Bundesminister für Arbeit: Merkblätter zur Erkennung und Begutachtung der entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten. P. Borch Verl.,Düsseldorf,1953.

41. Campbell R.: Statistische Methoden für Biologie und Medizin. G.Thieme Verl. Stuttgart, 1971.

42. Case A.M.: Incidence of death from tumours of the urinary bladder. Brit.J. Prev.Soc. Med. 7:14-19, 1953.

43. Case R.A.M.,Hosker M.E.: Tumour of the urinary bladder as an occupational disease in the rubber industry in England and Wales. British J.Prev.Soc.Med. 8:39-50, 1954.

44. Case R.A.M.,Hosker,Mc Donald,Pearson J.T.: Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical Industry.(1. Teil), 2. Teil: Further consideration of the role of Aniline and of the manufacture of auramine and magenta (fuchsine) as possible causative agents.
British J. Industr Med. 11: 75-104, 1954.
11: 213-216, 1954.

45. Case R.A.M.: Tumours of the urinary tract as an occupational disease in several industries. Ann. of the Collegium of Surg. of Engl. 39: 213-235, 1969.

46. Chester Beatty Research Institute: Precautions for Laboratory workers who handle carcinogenic aromatic amines.
Inst. of Cancer Research,Royal Cancer Institute, London.

47. Clayson D.B.: A working hypothesis for the mode of carcinogenesis of aromatic amines. Brit. J. Cancer, 7: 460, 1953.

48. Clayson D.B.: The aromatic amines. British Med. Bull. 20:116,1964.

49. Clayson D.B., Cooper E.H.: Cancer of the urinary tract.
Advances in Cancer Research 13: 271-381, 1970.

50. Clayson D.B.: Recent progress in bladder cancer.
Europ. J. Cancer, 8: 221-223, 1972.

51. Cramer J.W., Miller J.A., Miller E.C.: N-Hydroxylation.
A new metabolic reaction observed in the rat with carcinogen 2-acetylaminofluorene. J. Biol. Chem. 235:885, 1960.

52. Davies J.M.: Bladder tumours in the electric-cable industry.
Lancet 2: 143-146, 1965.

53. Deichmann W.M., Radomski J., Glass E., Anderson W.A.D.,Caplan M. Woods F.: Synergism among carcinogens III: Simultaneous feeding of four bladder carcinogens to dog.Industr.Med.&Surg. 34: 640-649, 1965.

54. Doll R., Fisher R.E., Gammon F.J., Gunn W., Hughes G.O., Tyrer F.H., Wilson W.: Mortality of gas-workers with special reference to cancer of the lung and bladder,chronic bronchitis and pneumoconiosis. British J. Industr. Med. 22: 1-12, 1965.

55. Doll R., Vessey M.P., Beasley R.W.R., Buckley A.R., Fear R.C., Fisher R.E.W., Gammon E.J., Hughes G.O., Lee K.. Norman-Smith B.: Mortality of gas-workers. Final report of a prospective study. British J. Industr. Med. 29: 394-406, 1972.

56. Druckrey H., Preussmann R., Ivankovic S., Schmidt C.H., Mennel H.D., Stahl K.W.: Selektive Erzeugung von Blasenkrebs bei Ratten durch Dibutyl- und N-Butyl-N-butanol(4)nitrosamin. Z. Krebsforsch. 66: 280, 1964.

57. Eckert, Sauerkorn,Zschimmer, Bauer: Die Reichsversicherungsordnung mit Ausführungsvorschriften. Verl.R. Hobbing, Berlin 1925.

58. Fangmayer W.: Die Begriffe "Arbeitsunfall" und "Berufskrankheit". Entscheidungen und Literaturhinweise. Verl. C.W. Haarfeld, Essen 1951.

59. Fergusson R.S.: Clinical significance of the aniline tumour of the bladder. J. Urology 38: 243-250, 1937.

60. Fetter R.T., Bogaer J.H., Mc Cuskey B.,Seres J.L.: Carcinoma of the bladder. Sites of metastases. J. Urol. 81: 746, 1959.

61. Fischer, Molineus: Das ärztliche Gutachten im Versicherungswesen. Verl. J.A. Barth, München, 1955.

62. Fox A.J., Lindars D.C., Owen R.: A survey of occupational cancer in the rubber and cablemaking industries: Results of five-year analysis 1967-71. British J. Industr. Med. 31: 2, 1974.

63. Freudenberg K.: Grundriß der medizinischen Statistik. F.K. Schattauer Verl., Stuttgart, 1962.

64. Gehrmann G.H.: Papilloma and carcinoma of the bladder in dye workers. J. Amer. Med. Ass. 107: 1436-1439, 1936.

65. Gehrmann G., Fouiger I., Fleming A.: Occupational carcinoma of the bladder. Proc. 9th Intern. Congr. on Industr. Med., Bristol 1948,London 1949.

66. Goldblatt M.W.: Occupational Cancer of the bladder. British Med. Bull. 4: 405-417, 1947.

67. Goldblatt M.W.: Occupational Cancer. Brit.Med.Bull.14: 136-141, 1958.

68. Goldblatt M.W.: Vesical tumours induced by chemical compounds. British J. Industr. Med. 6: 65-81, 1949.

69. Goldblatt M.W., Henson A.F., Sommerville A.R.: Metabolism of bladder carcinogens.(3) The metabolic path of 2-(8-C^{14})-naphtylamine in several animal species. Biochem. J. 77: 511, 1960.

70. Goldwater L., Rosso A.J., Kleinfeld M.: Bladder tumours in a coal tar dye plant. Arch. Environ. Health 11: 814-817, 1965.

71. Gutmann N.G., Galitsky S.B., Foley W.A.: Conversion of noncarcinogenic aromatic amines to carcinogenic arylhydroxamic acids by synthetic N-hydroxilation. Proc. Ass. Cancer Res. 7, 27, 1966.

72. Hasseldorf, Hoffmann: Kleines Lehrbuch der Statistik. Verl. W. de Gruyter Co., Berlin, 1965.

73. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften e.V. Sammlung der Unfallverhütungsvorschriften. C. Heymann Verl. Köln.

74. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften e.V. Bonn: Berufsgenossenschaftliche Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen. Loseblattsammlung. Verl. A.W. Genther, Stuttgart.

75. Hellriegel W., Scharz J., Cott J.: Überlebensrate der Blasentumoren bei konventioneller und Megavolt-Strahlentherapie. Strahlentherapie, 119, 177, 1962.

76. Hentschler D.: Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Verl. Chemie, 1979.

77. Hoffmann U.: Über die allgemeine Krebshäufigkeit und die Altersverteilung einzelner Organkrebse in Düsseldorf von 1908-1964. Dissertation, Düsseldorf, 1967.

78. Holsti L.R.,Ermala P.: Papillary carcinoma of the bladder in mice, obtained after peroral administration of tobacco tar. Cancer 8: 679, 1955.

79. Horst A.: Patologia molekularna. PZWL Warszawa, 1970.

80. Hueper W.C., Wiley F.H., Wolfe H.D.: Experimental production of bladder tumors in dogs by administration of betanaphtylamine. J. Industr. Hyg.&Toxocol. 20, 46, 1938.

81. Hueper W.C.: Newer developments into occupational and environmental cancer. Arch. Internat. Med. 100: 3,487-503,1957.

82. Hueper W.C., Conway: Chemical carcinogenesis and cancers. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, 1964.

83. Hueper W.C.: Occupational and environment cancers of urinary system. New Haven and London, Yale University Press, 1969.

84. Illustrierte Tumor-Nomenklatur UICC. Springer Verl. 1965.

85. Jewett H.J.: Infiltrating carcinoma of the bladder; application of pathologic observations to clinical diagnosis and prognosis. J. Amer. Med. Ass. 134, 196, 1947.

86. Jewett H.J.: Tumors of the bladder in: Campbell M.F., Harrison J.H.: Urology. W.B. Saunders Comp.Philadelphia,1970.

87. Jones H.L., Swinney J.: Thio-Tepa in the treatment of tumors of the bladder. Lancet 2: 615, 1961.

88. Jull J.W.: The induction of tumors of the bladder epithelium in mice by direct application of a carcinogen. Brit. J. Cancer 5: 328, 1951.

89. Kerr W.K., Barkin M.J., D'Aloisio J., Menczyk K.: Biochemical factors in the aetiology of carcinoma of the bladder; the role of betaglucoronidase. Cancer 16: 633, 1964.

90. Kerr W.K., Barkin M.J.: Aetiology and Biochemistry of cancer of the bladder in: Riches E.: Modern trends in Urology. Butterworths, London, 1970.

91. Klöpfer K.: Reichsversicherungsordnung.47 Aufl., Verl. W. Kohlhammer, 1973.

92. Kölsch F.: Die meldepflichtigen Berufskrankheiten. Verl. Urban-Schwarzenberg, 1946.

93. Kölsch F.: Lehrbuch der Arbeitsmedizin. 4. Aufl. F. Enke Verl., Stuttgart, 1963.

94. Knappschafts-BG.,Bochum, BG. der chemischen Industrie, Berlin: Leitfaden zur 2. Verordnung über die Ausdehnung der Unfallversicherung auf Berufskrankheiten vom 1. Februar 1929. Verl. W. Stumpf KG, Bochum, 1934.

95. Knappschafts-BG Bochum, BG. der chemischen Industrie,Köln: Leitfaden zur 3. Verordnung über die Ausdehnung der Unfallversicherung auf Berufskrankheiten vom 16. Dezember 1936. Verl. H. Pöppinghaus, Bochum, 1937.

96. Koss L.G., Melamed M.R., Ricci A.,Melick W.A., Kelly R.E.: Carcinogenesis in the human urinary bladder. New Engl. J. Med. 272: 767, 1965.

97. Kretschmer H.L.: Cancer of the bladder: A study based on 902 epithelial tumors of the bladder in the Carcinoma Registry of the Amer. Urol. Ass. J. Urology 31: 423, 1934.

98. Kriek E.: On the interaction of N-2-fluorenyl-hydroxylamine with nucleic acids in vitro. Biochem. Biophys. Res. Comm. 20, 793, 1965.

99. Lancet 1965: Leitartikel: Occupational bladder cancer and the control of carcinogens. 1: 306-307, 1965.

100. Lancet 1965: Leitartikel: Bladder tumours in industry 2: 627-628, 1965.

101. Lieben J.: Epidemiological study of occupational bladder cancer. Acta Un. Int. Cancer 19: 749-750, 1963.

102. Liebermann N., Caband P.D., Hamm C.: Value of the urine sediment smear for the diagnosis of cancer. J. Urol. 89: 514, 1963.

103. Limmer E.: Moderne Diagnostik und Therapie des Blasenpapilloms. Dissertation, München, 1977.

104. Lockwood: On the aetiology of bladder tumours in Kobenhaven-Frederiksberg - an inquiry of 369 patients and controls. Acta Path. et Microb. Scand. Soppl. S. 48, 1961.

105. Mancaluso M.: Chemotherapeutic agents in the treatment of bladder tumours. Verh. Dtsch. Ges. Urol. S. 186, 1969.

106. Maltry E. jr.: Benign and malignant tumours of the urinary bladder. Verl. H. Huber, Wien, 1971.

107. Mancuso T.F., El-Attar A.A.: Cohort study of workers exposed to betanaphtylamine and benzidine in: Bladder Cancer Symposium in Coral Gables 1967. Aesc. Publish. Co. Birmingham, Alabama. Seite 144.

108. Manz A.: Harnwegskarzinome bei Beschäftigten der Gasindustrie. Münch. med. Wschr. 3: 118, 1976.

109. Manz A.: Krebs als Todesursache bei Beschäftigten der Gasindustrie. Forschungsbericht 151 der BAU Dortmund, 1976.

110. Marquardt H.D.: Technik der transurethralen Tumorkoagulation und - resektion. Urologe 1, 163, 1962.

111. Marx H.H.: Gutachtenfibel. Verl. G. Thieme, Stuttgart, 1967.

112. Matouschek E.: Über die transurethrale Behandlung von Harnblasentumoren mit Laserstrahlen. Urologe 19: 212-213, 1979.

113. Mäurer W.: Blasentumoren, Patologie, Ätiologie und Klinik. Dissertation, Düsseldorf, 1964.

114. Mc Donald D.F., Lund R.R.: Role of the urine in vesical neoplasm. Experimental confirmation of the urogenous theory of pathogenesis. J. Urol. 71, 560, 1954.

115. Melick W.F., Escue H.M., Naryka J.J., Mezera R.A.,Wheeler E.P.: The first reported cases of human bladder tumours due to new carcinogen - zenylamine. J. Urol. 74: 760-766, 1955.

116. Mellors R.C., Hlinka J.: The cellular localisation of material after the administration of the carcinogen ß-naphtylamine: Fluorescence microspectroscopy of epithelial cells of the bladder. Cancer Res. 5: 241, 1952.

117. Miller A., Mitchell J.P., Brown E.J.: The Bristol bladder tumour registry. Suppl. Brit. Urol. vol.XLI nr.1, Febr. 1969.

118. Miller J.A., Miller E.C.: A survey of molecular aspects of chemical carcinogenesis. Lab. Investig. 15: 217, 1966.

119. Miller E.C., Miller J.A., Enmoto M.: The comparative carcinogenities of 2-acetylaminofluorene and its N-hydroxy-metabolite in mice, hamsters and guinea pigs. Cancer Res. 24, 2018, 1964.

120. Minister für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes NRW: Jahresberichte der Gewerbeaufsicht des Landes NRW von 1965-78.

121. Mostofi F.K.: Pathological aspects and spread of carcinoma of the bladder. J. amer. med Ass. 206, 1764, 1968.

122. Oettel H.: in: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, Mannheim 8-12 April 1959.

123. Oettel H.: Cancer in Germany. Bladder Cancer Symposium in Coral Gables 1967. Aesc. Publish. S.196.

124. Oppel - Rüger: Biomathematik, medizinische Statistik und Dokumentation. Verl. Rathgeber, München. 1975.

125. Pabst H.: Bestimmung der Aktivität der ß-Glukuronidase im Harn von Patienten mit Blasenkrebs unter Berücksichtigung ihrer Rauchgewohnheiten. Dissertation. München 1976.

126. Papanicolaou G.N.: Cytology of the urine sediment in neoplasmas of the urinary tract. J. Urol. 57,379, 1947.

127. Parkers H.G.: Epidemiology and aetiology of human bladder cancer; occupational bladder cancer in the british rubber industry. J. National Canc. Institut. 43: 249-259, 1969.

128. Presti J.C., Weyrauch H.M.: Papanicolaou examination of urine in diagnosis of urinary cancer. J. Urol. 73, 430, 1955.

129. Pschyrembel W.: Klinisches Wörterbuch. Verl. de Gruyter, 1975.

130. Quednow H.G.: Blasentumoren: Diagnose, Therapie und Behandlungsergebnisse unter besonderer Berücksichtigung der von 1946-58 in der Strahlenklinik Janker, Bonn, Behandelten. Dissertation, Bonn 1962.

131. Radomski J.L., Brill E., Deichmann W.B.: The metabolism of 2-Naphtylamine as related to bladder carcinogenesis. Symposium Bladder Cancer in Coral Gables 1967. Aesc. Publish. Seite 80.

132. Rappoport S.M.: Medizinische Biochemie. Verl. Volk u. Gesundheit, Berlin, 1965.

133. Reich T.: Idee und Praxis der medizinischen Statistik. Verl. H. Huver, Wien, 1964.

134. Reichsarbeitsministerium: Die entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten. Reichsarbeitsblatt, 1940.

135. Rehn L.: Blasengeschwülste bei Fuchsinarbeitern. Arch.Klin. Cchir. 50: 588, 1895.

136. Reinl W.: Zur Frage der Mehrfachtumoren durch aromatische Amine und über die Prognose der beruflich bedingten Blasentumoren. Int. Arch. Gewerbepath.& Gewerbehyg. 23: 281-299, 1967.

137. Rodenacker G.: Die chemischen Gewerbekrankheiten u. ihre Behandlung. Verl. J.A. Barth, Leipzig, 1953.

138. Römpp H.: Chemie-Lexikon. 6. Aufl., Franckh'sche Verlagsbuchhandlung, Stuttgart, 1966.

139. Schmidt K.B.: Behandlungsergebnisse bei Harnblasentumoren in den Jahren 1960-73. Dissertation, Köln, 1977.

140. Schoenberg B.S.: Multiple Primary Malignant Neoplasms. The Connecticut Experience 1935-1964. Springer Verl. 1977.

141. Schriecke H.: Die Neuregluna der sozialen Unfallversicherung. Verl. E. Schmidt, Berlin, 1963.

142. Scott T.S.: The incidence of bladder tumours in a dyestuffs factory. British J. Industr. Med. 9: 127-132, 1952.

143. Scott W.W., Boyd H.L.: A study of the cancerogenic affect of Betanaphtylamine on the normal and substituted isolated sigmoid loop in the bladder of dogs. J. Urol. 70, 914, 1953.

144. Scott T.S., Williams M.H.C.: The control of industrial bladder tumours. British J. Industr. Med. 14: 150-163, 1957.

145. Scott T.S.: Carcinogenic and chronic toxic hazards of aromatic amines. Elsevier monographs on toxic agents. Amsterdam 1962.

146. Scott T.S.: Occupational bladder cancer. Symp. on cancer. Brit. Med. J. 2: 302, 1964.

147. Sigl,ORG: Die ärztliche Begutachtung der Erwerbsminderung. Verl. H. Zuerl, München 1949.

148. Staehler W.: Klinik und Praxis der Urologie. G. Thieme Verl. Stuttgart, 1959.

149. Steinert M.: Häufigkeit der Harnblasentumoren an unausgewähltem Biopsiegut der Jahre 1927-57 im Vergleich zu den Jahren 1972-1976. Dissertation, Tübingen, 1977.

150. Steinhaus K.: Diagnostik, Therapie und Prognose beim Blasenkarzinom. Dissertation, Freie Universität Berlin 1975.

151. Stier-Somlo: Die Reichsversicherungsordnung. Handkommentar, 3. Aufl. 1929.

152. Süss R., Kinzel V., Scribner J.D.: Krebs, Experimente und Denkmodelle. Springer Verl. 1970.

153. Temkin I.S.: Industrial Bladder Carcinogenesis. The Mac Millan Comp., New York, 1963.

154. T.N.M.-Kommitee Deutschland: Tumor-Histologie Schlüssel ICD-O-DA. Springer Verl., 1978.

155. Troll W., Belman S., Nelson K.: Aromatic amines III: Note on Bis-(2-aminonaphtyl)phosphate, urinary metabolite of 2-naphtylamine. Proc.Soc. Exp. Biol. and Med. 100:121-122,1959.

156. Troll W., Nelson N.: N-Hydroxy-2-Naphtylamine, a urinary metabolite of 2-Naphtylamine in man and dog. Fed. Proc. 20: 41, 1960.

157. Troll W., Belman S., Levine E.: The effect of metabolites of 2-naphtylamine and the the mutagen hydroxylamine on the thermal stability of DNA and polyribonucleotides. Cancer Research 23, 841, 1963.

158. Tsuji I.: Symposium on Bladder Cancer of the Urinary Bladder. Hafner Publishing Co., New York, S. 139, 1963.

159. Ueblin F., Pletscher A.: Ätiologie und Prophylaxe gewerblicher Tumoren in der Farbstoffindustrie. Schweizer Med. Wschr. 84: 32, 917-920, 1954.

160. Ullmann: Enzyklopädie der technischen Chemie. 3. Aufl. Verl. Urban & Schwarzenberg, 1966.

161. Utz D.C., Zincke H.: The Masquerade of bladder cancer in situ as interstitial cystitis. Verh.Dtsch. Ges. Urol.Kompendbd. Seite 258, 1974.

162. Valentin H., Klosterkötter, Lehnert, Petry, Rutenfranz, Wittgens: Arbeitsmedizin. G. Thieme Verl. Stuttgart, 1971.

163. Veys C.A.: The epidemiological inquires into the incidence of bladder tumours in industrial workers. J. National Cancer Inst. 43: 219-226, 1969.

164. Veys C.A.: Bladder tumours and occupation: A coroners notification scheme. British J. Industr. Med. 31, (1) 1974.

165. Vigliani E.C., Barsotti M.: Symposium on Bladder Cancer of the Urinary Bladder. New York, Hafner Publish. Co. S.152, 1963.

166. Wagner R., Zerlett G.: Die Berufskrankheiten nach der 6. BKVO. Verl. W. Kohlhammer, Köln, 1964.

167. Wallace D.M., Williams D.C.: Enzyme activity in relation to Cancer; inhibition of urinary ß-Glucuronidase of patients with cancer of the bladder by oral administration of 1-4-Saccharo-lactone and related compounds. Brit. J. Urol. 11, 578, 1975.

168. Weber E.: Grundriß der biologischen Statistik. G. Fischer Verl., Stuttgart 1967.

169. Weichard H.: Der Blasenkrebs in der Farbstoffindustrie mit neuen experimentellen Erkenntnissen zur Frage der Tumorentstehung durch Nitranilin. Habilitationsschrift, Tübingen,1964.

170. Wendland M., Wolf H.F.: Die Berufskrankheitenverordnung (BeKV). Kommentar. Loseblattsammlung. E. Schmidt Verl., Berlin, 1977.

171. Wildbolz H.: Lehrbuch der Urologie. Springer Verl., Berlin, 1959.

172. Wilson R.H., Deeds F., Cox A.J. : The toxicity and carcinogenic activity of 2-acetaminofluorene.
Canc. Res. 1: 595-608, 1941.

173. Winkler O.: Beitrag zum Nachweis aromatischer Amine im Urin.
Zbl. Arbeitsmed. 9: 140-142, 1959.

174. Wynder E.L., Onderdonk K.J., Mantel N.: An epidemiological investigation of cancer of the bladder.
Cancer (Philadelphia) 16: 1388-1407, 1963.

175. Zetkin, Schmaldach: Wörterbuch der Medizin. Verl. Volk und Gesundheit, Berlin 1956.

176. Zingg E. J., Büsser E.: Klinik des Blasenpapilloms.
Urologe 7, 82, 1968.

177. Zorn H.: Die Bedeutung verschiedener polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffverbindungen für die Entstehung des Berufskrebses. Arb. Med. 1: 130, 1963.

178. Zorn H.: Karzinom der ableitenden Harnwege bei Teer-, Asphalt- und Bitumenarbeitern. Zbl. Arbeitsmed. 16, 366, 1966.

179. Zorn H.: Berufliche und Umweltgefährdung durch polyzyklisch aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH) in Erdöl- oder Kohlendestillation bei ihrer technologischen Anwendung in der Industrie und im Straßenbau.
Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed. 13, 6-9, 1978.

VIII A n h a n g.

Verlauf der einzelnen Erkrankungen in Nordrhein
von 1937 bis 1979.
(Exposition, Latenz, klinischer Verlauf, Höhe der MdE)

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. im J	ge-boren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
1.	37(1)	1896	(41J)	1933 - 1937 (4J) Beta-Naphthylamin	1937 kleines Papillom rechts an der Blasenmündung LZ = 4J	1937 Elektrokoagulation	
2.	38(1)	1903	(35J)	1930 - 1938 (8J) Benzidin	1938 Präpapillomatose der Blasenschleimhaut LZ =8J	1938 Elektrokoagulation	
3.	(2)	1894	(44J)	1920 - 1938 (18J) Anilin und verschiedene aromatische Amine	1938 einzelnes bohnengroßes blutendes Papillom der linken Blasenwand LZ =18J	1938 Elektrokoagulation	
4.	(3)	1905	(33J)	1930 - 1932 (2J) Benzidin	1938 5 bis haselnußgroße Blasenpapillome LZ =8J	1938 Elektrokoagulation	
5.	(4)	1890	(48J)	1920 - 1938 (18J) Benzidin	1938 längliche breitbasig aufsitzende papillomatöse Wucherung der Blasenwand in Harnleiternähe LZ= 18J	1938 Elektrokoagulation	
6.	(5)	1910	(28J)	1934 - 1938 (4,5J)	1938 2 gestielte Papillome der Blasenschleimhaut LZ= 4J	1938 Elektrokoagulation	
7.	39(1)	1895	(44J)	1930 - 1938 (7J) mit Unterbrechungen Benzidin, Tolidin, Dichlorbenzol, Hydrazobenzol	1939 haselnußgroße schmal gestielte zottige Geschwulst seitlich und vorn der rechten Harnleitermündung, Papillom LZ= 9J	1939 Elektrokoagulation	
8.	(2)	1897	(42J)	1937 - 1939 (2J) Beta-Naphthylamin	1939 Papillomatose der Blasenschleimhaut LZ= 2J	1939 Elektrokoagulation	
9.	(3)	1863	(76J)	1893 - 1926 (32,5J) Beta-Naphthylamin	1939 2 Blasenpapillome LZ= 46J	1939 Elektrokoagulation	

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	geboren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
10.	39(4)	1902	(37J)	1933 - 1939 (6J) Beta-Naphthylamin	1939 1 kleines gestieltes und 2 stecknadelkopfgroße Papillome der Blasenschleimhaut LZ=6J	1939 Elektrokoagulation	
11.	40(1)	1886	(54J)	1909 - 1914 (5J) Anilin	1940 taubeneigroßes Karzinom der linken Blasenhälfte LZ=31J	1939 Eitrige Nierenbeckenentzündung, 1940 wiederholte Elektrokoagulation, schnelles Tumorwachstum. Tod durch massive Blasenblutungen BK=Todesursache	100%
12.	(2)	1903	(37J)	1930 - 1940 (10J) Benzidin, Diphenylbasen	1940 3 mittelgroße Blasenpapillome LZ=10J	1943 Blasenkarzinom 1944 Lungenmetastasen 1945 + d.Tumorkachexie BK=Todesursache	100%
13.	(3)	1884	(56J)	1901 - 1905 (4J) Beta-Naphthylamin	1940 pflaumengroßer papillöser Tumor und ein kleinerer Zweittumor oberhalb des linken Harnleiterostiums LZ=39J	1940 Elektrokoagulation	
14.	(4)	1878	(62J)	1908 - 1940 (32J) Kresidin, Chloranilin Phenitidin,Binitrobenzol Nitrobenzol	1940 mittelgroßes breitbasig aufsitzendes Papillom über d. re. Harnleitermündung LZ=32J	1940 Elektrokoagulation	
15.	(5)	1876	(64J)	1918 - 1921 (3J) intermittierende Exposition gegenüber verschiedenen aromatischen Aminen	1940 Blasenkarzinom der re. Harnleitermündung LZ=22J	1940 Teilresektion an der Blase	60%
16.	(6)	1897	(43J)	1919 - 1940 (21J) Alpha-Naphthylamin,Tolidin o-Toluidin, Xylidin	1940 Blasenkarzinom LZ=21J	1940 Teilresektion der Harnblase	

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	geboren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
17.	41(1)	1903	(38J)	1935 - 1940 (5J) Benzidin	1941 Papillom oberhalb der re. Harnleitermündung LZ=6J	1941 Elektrokoagulation	
18.	43(1)	1880	(63J)	1927 - 1943 (16J) verschiedene aromatische Amine	1943 Blasenkarzinom LZ=16J		
19.	(2)	1871	(72J)	1918 - 1920 (2J) Benzidin, Anilin	1943 ausgedehnter maligner inoperabler Blasentumor LZ=25J	1943 Drainage, Tod durch Herz-Kreislaufversagen BK=Todesursache	100%
20.	(3)	1876	(66J)	1913 - 1928 (15J) verschiedene aromatische Aminoverbindungen	1942 Papilläres Karzinom des Blasenfundus LZ=29J	Exzision, rezidivierende Harnweginfektionen 1942 + an Urämie BK=Todesursache	100%
21.	(4)	1884	(59J)	Expositionszeitraum nicht genau zu ermitteln, wahrscheinlich ca.10J 1914-1924, verschiedene aromatische Amine	1943 Blasenkarzinom oberhalb der li.Harnleitermündung LZ=19J	1943 operative Entfernung Infektion der Harnwege Tod infolge Urämie BK=Todesursache	100%
22.	(5)	1882	(61J)	1923 - 1933 (10J) Alpha- und Beta-Naphthylamin	1943 5 kleine Blasenpapillome im Bereich der li. Harnleitermündung LZ=20J	1943 2mal Elektrokoagulation	
23.	(6)	1887	(66J)	1907 - 1908 und 1915 - 1923 (9J) Benzidin, Tolidin	1943 Harnblasenkarzinom LZ=36J	1943 inoperables Harnblasenkarzinom, Harnwegsinfekt 1943 Tod infolge Tumorkachexie BK=Todesursache	100%
24.	(7)	1879	(43J)	1901 - 1914 (13J) Beta-Naphthylamin	1922 Harnblasenpapillom LZ=21J	1923 und 1943 Papillomrezidive Elektrokoagulation	

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	geboren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
25.	44(1)	1902	(42J)	1929 - 1940 (11J) Benzidin	1944 Akute hämorrhagische Cystitis LZ=15J	1944 Infiltrierend wachsendes Blasenkarzinom.Cystektomie	100%
26.	(2)	1889	(55J)	1921 - 1925 und 1934 - 1944 (14J) Nitrotoluol,Nitrochlorbenzol,Nitronaphthalin, Dinitrobenzol	1944 kleinapfelgroßes linkswandiges Papillom LZ=23J	1944 Elektrokoagulation	
27.	45(1)	1904	(41J)	1932 - 1946 (14J) Benzidin,Tolidin,Aminocarbazol,Dianisidin	1945 Cystitis ulcerosa LZ=13J	1945 u. 1946 symptomatische urologische Behandlung	
28.	47(1)	1905	(41J)	1926 - 1929, 1931 - 1935 1936 - 1937, 1939 - 1944 (13J) Beta-Naphthylamin	1946 Cystitis cystica hartnäckiger Blasenkatarrh LZ=20J	1972 keine Rezidive 1972 + BK nicht Todesursache	
29.	(2)	1906	(41J)	1934 - 1943, 1945 - 1947 (11J) Benzidin	1947kleinkirschgroßes Papillom über der li.Harnleitermündung LZ= 9J	1947 Elektrokoagulation 1975 Anaplastisches Transitionalzellkarzinom der Blase.Eitrige Entzündung der li.Niere,des Nierenbeckens u.Harnleiters 1976 + BK=Todesursache	100%
30.	(3)	1904	(42J)	1935 - 1940 (5J) Beta-Naphthylamin	1946 kleines Papillom der li. Blasenseitenwand.Gefäßveränd. der Blasenschleimhaut.Rasenartige Erhebungen d.Schleimhaut im Sinne einer Präpapillomatose LZ=9J		
31.	(4)	1900	(47J)	1919 - 1922 (3J) Beta-Naphthylamin	1947 Blasenhalsgeschwulst (Karzinom) LZ=28J		
32.	(5)	1897	(50J)	1923 - 1924 (8Mon) Beta-Naphthylamin	1947 Nierenbeckenpapillom LZ=24J	1947 Nephrektomie	

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	geboren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
33.	48(1)	1885	(63J)	1927 - 1948 (20J) Metasäuren, Benzidin, Dianisidin	1948 mehrere kleine Blasenpapillome LZ=21J		
34.	(2)	1901	(47J)	1927 - 1933 (6,5J) Diphenylbasen,Benzidin	1948 Blasenkarzinom LZ=21J	1948 Elektroresektion Cystitis	
35.	(3)	1879	(69J)	1914 - 1915, 1919 - 1943 (24,5J) Beta-Naphthylamin Benzol	1948 Blasenkarzinom LZ=34J	1948Elektrokoagulation Cystitis	
36.	(4)	1889	(59J)	1919 - 1937 (18J) Anilin,Toluidin,Benzol Bleiglätte,Cyanate	1948 walnußgroßes Papillom in der Gegend des re.Ostiums LZ=29J	1948 Elektrokoagulation	
37.	(5)	1891	(57J)	1919 - 1925 (6J8Mon) Toluidin,Anilin Beta-Naphthylamin	1948 weinapfelgroßes Papillom der li.Blasenwand LZ=29J	1948 Elektroresektion	
38.	(6)	1904	(44J)	1936 - 1937 (1J) Beta-Naphthylamin	1948 1 kirschgroßes und 1erbsgroßes Papillom in der Gegend re. Harnleitermündung LZ=12J	1948 Elektrokoagulation 1978 + infolge eines rezidivierten Herzinfarktes mit frischem Septuminfarkt BK nicht Todesursache	
39.	49(1)	1902	(47J)	1930 - 1935 (5J) Anilin,Beta-Naphthylamin	1949 1 kirschgroßes Papillom der li. Blasenwand, 1 erbsgr. Papillom der Blasenhinterwand LZ=19J	1949 Elektrokoagulation	
40.	(2)	1886	(63J)	1920 - 1945 (25J) Benzidin, Toluidin	1949 pflaumengroßer,glattwandiger gestileter Tumor in der Gegend des re.Ostiums.Papillom LZ=29J	1949 Elektroresektion	
41.	(3)	1883	(66J)	1910 - 1918 (8J) Alpha- u.Beta-Naphthylamine	1949 Multiple Blasenpapillome LZ=39J	1944 Elektroresektion 1948 Blasenkarzinom 1949 + durch Tumorkachexie BK= Todesursache	100%

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	ge-boren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
42.	49 (4)	1906	(43J)	1936 - 1938, 1948 - 1949 (3J) Anilinfarbstoffe	1949 multiple Papillome der Harnblase LZ=13J	1949 Elektrokoagulation	
43.	(5)	1880	(69J)	1908 - 1943 (35J) Beta-Naphthylamin	1949 infiltrierend wachsendes Harnblasenkarzinom LZ=41J	1949 + an Herz-Kreislauf-versagen im Verlauf der Tumorkachexie BK=Todesursache	100%
44.	(6)	1888	(61J)	1922 - 1929 (7J) Benzidin, Toluidin, Zinkstaub	1949 Cystitis haemorrhagica LZ=27J	1959 rezidivierende Blasenpapillomatose, Harnwegsinfekt 1960 + infolge Urämie BK=Todesursache	100%
45.	50(1)	1908	(42J)	1929 - 1950 (21J) Dinitrobenzol,Dinitro-toluol,Paranitranilin	1950 erbsgroßes Papillom an der re. Harnleitermündung Cystitis LZ=21J	1950 Elektrokoagulation	
46.	(2)	1897	(53J)	1928 - 1950 (22J) Benzidin, Azobenzol	1950 2 Blasenpapillome LZ=22J	1950 Elektrokoagulation	
47.	(3)	1879	(71J)	1937 - 1949 (12J) Benzidin, Toluidin, Vulkarzit	1950 2 erbsgroße Papillome der hinteren re.Blasenwand LZ=13J	1950 Elektrokoagulation	
48.	(4)	1896	(54J)	1934 - 1942 (8J) Alpha-Naphthylamin Para-u.Orthotoluidin	1950 walnußgroßes Papillom der re. Harnleitermündung LZ=16J	1950 Elektrokoagulation	
49.	(5)	1880	(70J)	1919 - 1945 (26J) verschiedene Nitro- und Aminoverbindungen	1950 großes Harnblasenkarzinom der re. Harnleitermündung LZ=31J	1951 Cystektomie	50%
50.	(6)	1889	(61J)	1919 - 1924 (5J 7Mon) Anilin, Alpha- u. Beta-naphthylamin	1950 pflaumengroßes Karzinom der Blasenhinterwand LZ=31J	1950 + postoperativ BK=Todesursache	100%

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	ge-boren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
51.	50(7)	1891	(34J)	1921 - 1939, 1940 - 1944 (22J) Anilinfarben	1926 Blasenpapillomatose LZ=5J	1950 multiple Rezidive Elektrokoagulation	
52.	(8)	1897	(53J)	1933 - 1950 (17J) Anilin, Beta-Naphthylamin	1950 mandelgr.Blasempapillom LZ=17J	1969 Papillomrezidiv 1970 erneute Rezidive 1991 + BK=Todesursache	100%
53.	(9)	1891	(59J)	1926 - 1950 (24J) Benzidin, Toluidin Dianisidin	1950 1 erbsgroßes Papillom im Bereich des li. Ostiums und 1 linsengr.Papillom der li. hinteren Blasenwand LZ=34J	1950 Elektrokoagulation 1966 + BK=Todesursache	100%
54.	51(1)	1903	(47J)	1929 - 1936 (7J) Beta-Naphthylamin	1950 kirschgr. Papillom hinter d. re. Harnleitermündung LZ=21J	1951 Elektrokoagulation	
55.	(2)	1898	(53J)	1920, 1942 - 1951 (9,5J) Beta-Naphthylamin,Anilin, Toluidin	1951 haselnußgr. Papillom der linken Blasenwand LZ=31J	1951 Elektrokoagulation	
56.	(3)	1890	(61J)	1913 - 1951 (38J) Beta-Naphthylamin	1951 walnußgr.Blasenkarzinom mit Tochtergeschwulst LZ=38J	1951 + während stationärer Behandlung BK war indir.Todesursache	100%
57.	(4)	1901	(50J)	1928 - 1951 (23J) Benzidin, Toluidin	1951 kirschgroßes Papillom der li.Harnleitermündung LZ=23J	1951 Elektrokoagulation	
58.	(5)	1895	(56J)	1922 - 1923, 1928 - 1941 (13J) Benzolextraktion von aromatischen Aminen	1951 multiple erbsgr. Blasenpapillome LZ=29J	1951Elektrokoagulation 1964 Cystitis 1965 + BK nicht Todesurs.	
59.	(6)	1892	(59J)	1927 - 1930 (3J) aromatische Amidoverbind. d.Antrachinonreihe,Anilin p-Toluidin, Nitrobenzol	1951 papillöser Tumor, walnußgroß oberhalb d.re.Ostiums LZ=24J	1951 Elektrokoagulation	

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)		ge-boren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Erstererkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
60.	52	(1)	1898	(53J)	1934 - 1939, 1945 - 1946 1946 - 1952 (12J) Diphenylbasen, Benzidin, Toluidin, Dianisidin u.a.	1951 3 etwa erbsgroße Papillome oberhalb der li.Harnleitermündung LZ=17J	1951 Elektrokoagulation	
61.		(2)	1899	(52J)	1926 - 1952 (26J) Benzidin, Diphenylbasen	1951 beginnende multiple Blasenpapillomatose LZ=25J	1951 Elektrokoagulation	
62.		(3)	1900	(52J)	1928 - 1939 (11,5J) Azofarbstoffe, Triphenyl methanfarbstoffe	1952 Blasenkarzinom LZ=24J	1952 2mal Elektrokoagulation	
63.		(4)	1897	(55J)	1924 u. 1925 - 1938 (13,5J) Alpha-u.Beta-Naphthylamin Benzidinsalze, Azofarbst.	1952 erbsgroßes Papillom der li. hinteren Blasenwand LZ=28J	1952 Elektrokoagulation	
64.		(5)	1893	(59J)	1911 - 1914 (3J) Beta-Naphthylamin	1952 Blasenpapillome LZ=41J	1952 Elektrokoagulation 1955 Papillomrezidiv 1956 Blasenkarzinom 1961 + BK=Todesursache	100%
65.		(6)	1893	(59J)	1935 - 1952 (17J) Beta-Naphthylamin	1952 erbsgroßes Papillom der hinteren Blasenwand LZ=17J	1955 Papillomrezidiv 1956 Blasenkrebs 1961 + Tumorkachexie BK=Todesursache	100%
66.	53	(1)	1907	(46J)	1927 - 1934, 1935 - 1953 (25J) Beta-Naphthylamin Nigrosin	1953 Linsengr.Blasenpapillom LZ=26J	1953 Elektrokoagulation	
67.		(2)	1929	(24J)	1947 - 1953 (6J) 2-Aminodiphenylenoxid 2-Amino-3-Methoxydiphenyl-oxid	1953 Cystitis haemorrhagica LZ=6J	1953 kons.Behandlung mit Badional Supracillin und Aristamid	
68.		(3)	1921	(32J)	1951 - 1953 (2J) Nitrodiphenylenoxid und seine Aminoverbindungen	1953 Cystitis haemorrhagica LZ=2J	1953 Konserv.Behandlung Badional, Blasentee	

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	ge-boren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
69.	53(4)	1919	(34J)	1947 - 1953 (6J) 2-Aminodiphenyloxid 2-Amino-3-Methoxidipheny-lenoxid	1953 Cystitis haemorrhagica LZ=6J	1953 konserv.Behandlung Badional,Blasentee,Uvelysat Erkrankung ist folgenlos abgeklungen	
70.	(5)	1936	(17J)	1951 - 1953 (2J) Nitrodiphenylenoxid 2-Nitro-3-Methoxy-diphenylenoxid	1953 Cystitis haemorrhagica LZ=2J	1953 nach konserv.Be-handlung mit Pyridium und Blasentee folgenloses Ab-klingen der Erkrankung	
71.	(6)	1929	(24J)	1951 - 1953 (2J) Nitrodiphenylenoxid 2-Nitro-3-Methoxy-diphenylenoxid	1953 Cystitis haemorrhagica LZ=2J	1953 nach konserv.Be-handlung mit Sulfonamiden folgenloses Abklingen der Erkrankung	
72.	(7)	1883	(70J)	1909 - 1950 (37J) Beta-Naphthylamin,Toluidin Anilin	1953 Blasenpapillomatose LZ=44J	1953 Elektrokoagulation	
73.	(8)	1881	(72J)	1913 - 1946 (33J) Anilin, Toluidin,Alpha-und Beta-Naphthylamin	1953 Blasenpapillom LZ=40J	1953 Elektrokoagulation	
74.	(9)	1899	(54J)	1920 - 1952 (32J) Anilinfarben,Nitrobenzol	1953 inoperables Blasenkarzinom LZ=33J		
75.	54(1)	1887	(67J)	1912 - 1949 (37J) Beta-Naphthylamin, m-To-luidin,p-Toluidin,Anilin	1954 großes Papillom der li. Blasenwand LZ=42J	1954 Elektrokoagulation	
76.	(2)	1878	(76J)	1914 - 1943 (29J) Beta-Naphthylamin	1954 Blasenkarzinom LZ=40J	1954 + infolge Blasen-karzinomatose BK=Todesursache (Obd.)	100%
77.	(3)	1912	(42J)	1947-1954 (7J) Diphenylbasen	1954 Blasenpapillom hinter der re. Harnleitermündung LZ=7J	1954 Elektrokoagulation	

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	ge-boren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
78.	55(1)	1934	(21J)	1948 - 1955 (7J) Nitrobenzol,Dinitrobenzol Anilin,Cyclohexylamin, o-Toluidin,Toluylendiamin	1955 Cystitis LZ=7J	1955 nach konserv.Beh. folgenlos abgeklungen	
79.	(2)	1899	(56J)	1919 - 1928, 1931 - 1935 (13J) Beta-Naphthylamin	1955 kirschgroßes Papillom am re. Ostium LZ=36J	1955 Elektrokoagulation	20%
80.	(3)	1909	(46J)	1937 - 1938 (1J) Benzidin	1955 Harnblasenkarzinom LZ=18J	1955 Elektrokoagulation 100% eitrige Prostatitis,Myocardschaden,Bronchitis, 1958 + inf.Harnblasenkarzinom,BK=Todesursache	
81.	(4)	1900	(55J)	1945 - 1955 (10J) Dachdeckerarbeiten in Benzidin verarbeitenden Betrieben, Benzidin	1955 Harnblasenpapillom LZ=10J	1955 Elektrokoagulation	
82.	(5)	1889	(61J)	1934 - 1945 (11J) Beta-Naphthylamin,Phenyl-beta-Naphthylamin,Beta-Naphthylamin-1-Sulfonsäure	1955 haselnußgroßes Papillom Papillom der re. Blasenwand LZ=21J	1955 Elektrokoagulation	
83.	(6)	1918	(37J)	1953 - 1955 (2J) Metaphenylendiamin Toluylendiamin,Kresidin Diaminoanisol	1955 Papillom der re. vorderen Blasenwand LZ=2J	1955 Elektrokoagulation 1970 + an Herzversagen BK nicht Todesursache	20%
84.	(7)	1885	(70J)	1922 - 1952 (30J) Benzidin,Beta-Naphthylamin	1955 multiple Blasenpapillome LZ=33J	1955 Elektrokoagulation 1958 + an Herzversagen BK nicht Todesursache	
85.	(8)	1881	(74J)	1908 - 1937 (26J) Anilin,Toluidin,Benzidin sowie Farbstoffe	1955 kirschgr.Blasenpapillom LZ=47J	1955 Elektrokoagulation 1966 kein Anhalt für ein Tumorrezidiv,jedoch eine diffuse Cystitis 1966 + BK nicht Todesurs.	25%

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	ge-boren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
86.	56(1)	1906	(50J)	1922 - 1929 (7J) Xylidine u. Derivate, Nitronaphthalin,Nitro-benzol,Benzidin,Diphenylen Amidocarbazid,Vulkazid	1956 ausgedehntes Blasenkarzinom LZ=34J	1956 Elektrokoagulation 1965 + BK nicht Todesursache	30%
87.	(2)	1880	(76J)	1907 - 1946 (39J) Benzidin,Dianisidin, Chlorbenzidin	1956 Blasenkrebs LZ=49J	Lt.Obduktionsbericht litt der Pat.gleichzeitig an Darmkrebs,an dessen Folgen er 1956 verstarb.Der Tod war somit nicht Folge der anerkannten Berufskrankheit	
88.	57(1)	1913	(44J)	1933 - 1935 (2J) Benzidin	1957 2 DMstückgr.Papillom-rasen hinter der linken Harnleitermündung LZ=24J	1957 Elektrokoagulation	25%
89.	(2)	1907	(50J)	1922 - 1926 (4J) als Spüljunge im Labor gegenüber Diphenylbasen	1957 flacher Tumor hinter dem li.Ostium Papanicolaou Kl IV LZ=35J	1957 Blasenkrebs Elektrokoagulation	25%
90.	(3)	1895	(62)	1919 - 1932 (13J) Beta-Naphthylamin	1957 1 Zweimarkgr. und 1 kleineres Papillom am Blasen-dach LZ=38J	1957 Elektrokoagulation 1961 + Aszendierende Pyelo-nephritis, Urämie BK=Todesursache	20%
91.	(4)	1899	(45J)	1933 - 1943 (9J) Beta-Napthylamin,Benzidin	1944 Blasenpapillomatose LZ=11J	bis 1957 mehrfache Rezi-dive u.Elektrokoagulation	
92.	(5)	1893	(63J)	1921 - 1944 (23J) Anisidin,p-Chloranilin	1956 Papillom der rechten Blasenwand LZ=35J	1956 Elektrokoagulation 1958 Rezidiv,erneute Elek-trokoag.Chron.Pyelonephr. 1962 + Urämie BK=Todesursache	25%
93.	(6)	1898	(59J)	1936 - 1942 (6J)	1957 Blasenpapillom LZ=21J	1957 Blasenteilresektion 1958 rez.Harnwegsinfekt 1958 + BK=Todesursache	100%

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	ge-boren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
94.	57(7)	1903	(54J)	1931 - 1934 (2J 3Mon) m-Phenylendiamin,Phenatidin, Kresidin	1957 Blasenkarzinom LZ=26J	1970 + an den Folgen des Blasenkarzinoms BK=Todesursache	30%
95.	58(1)	1897	(60J)	1926 - 1940 (14J) Benzidin,Anilin,Metamin	1957 Zweimarkstückgroßer flacher Tumor der re.Blasenhinterwand,Cystitis Papanicolaou Kl.V LZ=31J	1958 Elektrokoagulation bis 1978 kein Tumorrezidiv 1979 + infolge Myocardinfarkt BK nicht Todesursache	
96.	(2)	1900	(58K)	1926 - 1929 (3J) Beta-Naphthylamin,verschied.aromat.Amine	1958 Blasenpapillomatose LZ=32J	1960 maligne Entartung Rezidiv 1961 + BK=Todesursache	100%
97.	(3)	1905	(53J)	1936 - 1945 (9J) Pyridin,Dianisidin Toluidin,Benzidin	1958 Blasentumor Papanicolaou Kl.IV-V LZ=22J	bis 1961 6 Rezidive und Elektrokoagulationen 1961 +BK=Todesursache	100%
98.	(4)	1880	(78J)	1913 - 1915, 1918 - 1921 (6J)Azofarbstoffe u.ihre Zwischenprodukte Diphenylbasen	1958 ausgedehntes Blasenkarzinom LZ=45J	1958 + BK=Todesursache	100%
99.	(5)	1903	(35J)	1930 - 1938 (8J) Benzidin,Toluidin Phenantrenfarbstoffe	1938 Blasenpapillome LZ=8J	1943 Papillomrezidiv 1950 Blasenkarzinom,Elektrokoagulation 1957 + BK=Todesursache	
100.	(6)	1903	(55J)	1933 - 1938 (5J) Diphenylbasen	1958 multiple etwa erbsgroße Blasenpapillome LZ=25J	1958 Elektrokoagulation Harnwegsinfekt 1961 + BK=Todesursache	
101.	(7)	1897	(39J)	1927 - 1929 (2J) Beta-Naphthylamin	1958 kleiner Tumor lateral der re. Harnleitermündung Papanicolaou Kl.IV-V LZ=31J	1958 Papillom,Elektrokoagulation	
102.	(8)	1890	(33J)	1908 - 1912 (4J) Beta-Naphthylamin	1957 Blasenpapillom LZ=49J	bis 1971 mehrfache Rezidive, Elektrokoagulation,Tele-Kobalt-Bestrahlung 1971 + BK=Todesursache	

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	ge-boren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE.
103.	59(1)	1903	(46J)	1947 - 1950 (3J 7Mon) Benzidin,Dianisidin	1949 Cystitis 1958 Tumor d.Blasenhinterwand LZ=11J	1958 Blasenpapillom, Elektrokoagulation 1968 + BK=Todesursache	
104.	(2)	1899	(60J)	1939 - 1947 (8J) Benzidin	1959 Blasenpapillom LZ=20J	1959 Elektrokoagulation	
105.	(3)	1889	(42J)	1914 - 1928 (14J) Benzidinchlorhydrat, Tolidin,Dichlorbenzidin-chlorhydrat,Dianisidin-chlorhydrat	1931 Blasenpapillom LZ=17J	1934 Papillomrezidiv, Elektrokoagulation 1959 Blasenkarzinom 1960 + BK=Todesursache	100%
106.	(4)	1906	(53J)	1937 - 1958 (5J) Beta-Naphthylamin,1,5-Naphthylendiamin,2-Naph-thylamin-1-Sulfonsäure (Tobiassäure)	1959 histologisch gesichertes Blasenkarzinom LZ=22J	1959 Elektrokoagulation	
107.	(5)	1905	(54J)	1930 - 1933 (3J 3Mon) Benzidin,Tolidin, Dianisidin	1959 Papillom der linken hinteren Blasenwand LZ=29J	1959 Elektrokoagulation 1964 Papillomrezidive, Rö-Bestrahlung,Schrumpf-blase,Pyelonephritis 1965 + BK=Todesursache	
108.	(6)	1901	(58J)	1931 - 1944 (12J 8Mon) Benzidindisulfosäure Diphenylbasen	1959 gestielter Tumor der re. Blasenwand,Papillom LZ=28J	1959 Elektrokoagulation	
109.	(7)	1892	(67J)	1927 - 1955 (28J) Benzidin, Alpha- und Beta-Naphtylamin	1959 Karzinom der vorderen Blasenwand LZ=32J	1959 nach Blasenoperation verstorben BK=Todesursache	100%
110.	(8)	1903	(56J)	1930 - 1934 (4J) Benzidin	1959 2 fast kirschgroße Tumoren lateral der re.Harn-leitermündung,1 erbsgroßer Tumor lat. vom li. Ostium LZ=29J	1959 Papillome,Elektro-koagulation 1961 Blasenkarzinom 1964 + BK=Todesursache	

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	ge-boren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE.
111.	59(9)	1909	(50J)	1933 - 1943 (9J 2Mon) Benzidin,Tolidin,verschied.aromat.Amine	1959 ausgedehnte Blasenpapillom Papanicolaou Kl.III-IV LZ=26J	1959 Elektrokoagulation 1968 + BK=Todesursache	
112.	(10)	1909	(50J)	1933 - 1940, 1958 - 1959 (7J) Beta-Naphthylamin	1959 flach auf der li.Urethrerfalte aufsitzender Tumor 2x3cm Papillom LZ=26J	1959 Elektrokoagulation 1968 + BK=Todesursache	
113.	(11)	1899	(60J)	1935 - 1936 (10Mon) Beta-Naphthylamin	1959 gestielter Tumor der hinteren Blasenwand LZ=24J	1959 Papillom,Elektrokoagulation 1972 Blasenkarzinom, Elektroresektion	20%
114.	60(1)	1906	(53J)	1933 - 1943 (10J) Beta-Naphthylamin Benzidin	1959 kleiner Papillomrasen der hinteren Blasenwand LZ=26J		
115.	(2)	1910	(50J)	1936 - 1939, 1945 - 1948 1949 - 1960 (17J) Benzidin,Diphenylbasen	1960 2 linsengroße Papillome der hinteren Blasenwand LZ=24J	1960 Elektrokoagulation bis 1976 wiederholte Papillomrezidive,Urocystitis, 1977 Op.eines Adenokarzinoms des Rektums 1977 + infolge Oesophagusvarizenblutung bei Leberzirrhose.BK nicht Todesurs.	
116.	(3)	1898	(62J)	1927 - 1958 (31J) Alpha-u.Beta-Naphthylamin Benzidin	1960 erbsgroßes Papillom der re. Blasenhinterwand LZ=33J	1960 + BK nicht Todesurs.	
117.	(4)	1908	(52J)	1931 - 1942 (29J) Alpha-Naphthylamin, o,p-Toluidin, o,p-Nitrotoluol Anilin	1960 ausgedehntes Blasenkarzinom LZ=29J	1960 + BK=Todesursache	100%
118.	61(1)	1899	(61J)	1913 - 1917, 1935 - 1951 (20J) Beta-Naphthylamin Benzidin	1960 Blasenpapillom LZ=47J	1960 Elektrokoagulation	

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	ge-boren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
119.	61(2)	1890	(70)	1911 - 1953 (42J) Beta-Naphthylamin, Benzidin	1960 mehrere erbsgroße Papillome der hinteren Blasenwand links LZ=49J	1960 Elektrokoagulation 1961 + Blasenkarzinom BK=Todesursache	100%
120.	(3)	1905	(56J)	1927 - 1961 (34J) Beta-Naphthylamin,Benzidin	1961 haselnußgr.gestielter Tumor der li.Harnleitermünd- LZ=34J	1961 Papillom Elektrokoagulation	
121.	(4)	1902	(59J)	1947 - 1961 (14J) Benzidin, Dianisidin	1961 erbsgroßes Papillom in der Nähe des re.Ostiums LZ=14J	1961 Elektrokoagulation 1966 infiltrierend wachsendes Blasenkarzinom,Lebermetastasen 1967 + BK=Todesursache	
122.	(5)	1900	(61J)	1922 - 1943 (21J) Beta-Naphthylamin	1961 mehrere Papillome im unteren Teil der re.Blasenseitenwand LZ=39J	1961 Elektrokoagulation 1966 Blasenkarzinom stumme Niere re. 1967 + BK=Todesursache	
123.	(6)	1907	(54J)	1933 - 1942 (9J) Anilin, m,p-Phenylendiamin, p-Anisidin, p-Aminoacetanilid,Toluidin	1961 kirschgroßes Papillom am rechten Ostium LZ=28J	1961 Elektrokoagulation	
124.	62(1)	1907	(54J)	1946 - 1962 (15J) Benzidin	1961 1 gut bohnengroßes und 1 erbsgroßes Papillom der li. Blasenseitenwand LZ=15J	1961 Exzision und Elektrokoagulation	40%
125.	(2)	1921	(40J)	1949 (6Mon) Dichlorbenzidin	1961 haselnußgroßes gestieltes Papillom hinter der li. Harnleitermündung LZ=12J	1961 Elektrokoagulation 1962 Rezidiv	
126.	(3)	1906	(55J)	1930 - 1962 (22J) Beta-Naphthylamin	1961 Blasenkarzinom LZ=31J	1962 Pyelonephritis 1965 + Urämie BK=Todesursache	100%

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	ge-boren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
127.	62(4)	1920	(41J)	1950 - 1962 (12J) Diaminobasen, Aminophenole Dioxyverbindungen n-Phenylendiamin, Toluylen-diamin, Anilin, Benzkatechin Resorzin	1961 Diffuse Blasenpapillomatose LZ=11J	1962 Elektrokoaglulation	
128.	(5)	1898	(64J)	1949 - 1962 (13J) Benzidin, Beta-Naphthylamin	1962 Blasenpapillom LZ=13J	1962 Cystitis	
129.	63(1)	1991	(71J)	1928 - 1929, 1941 (2J) Benzidin, Dianisidin, Tolidin	1962 Plattenepithel-karzinom in der Mitte des Trigonums, breitbasig ins Sphinktergebiet übergreifend LZ=34J	1963 Telekobaltbestrah-lung 1964 + BK=Todesursache	50%
130.	(2)	1914	(49J)	1954 - 1963 (9J) Beta-Naphthylamin	1963 kirschgroßes Blasenpapillom LZ=9J		
131.	(3)	1901	(62J)	1925 - 1963 (38J) Beta-Naphthylamin, Benzidin	1963 multiple histologisch gesicherte Blasenpapillome LZ=38J	1963 Elektrokoagulation	
132.	(4)	1889	(74J)	1910 (4Mon) Beta-Naphtylamin	1963 ausgedehntes Blasen-papillom LZ=53J	1963 Elektroresektion	
133.	(5)	1910	(53J)	1954 - 1963 (9J) Benzidin, Dianisidin Tolidin	1963 infiltrierend wachsendes Plattenepithelkarzinom LZ=9J		
134.	(6)	1907	(55J)	1951 - 1962 (11J) Steinkohlenteer	1962 Blasenkarzinom LZ=11J	1962 Blasenteilresektion 1963 Strahlentherapie	
135.	64(1)	1905	(57J)	1931 - 1936 (5J) Beta-Naphtylamin, Benzidin	1962 walnußgr.gestieltes Papillom hinter dem li.Ostium LZ= 31J	1963 Elektrokoagulation	

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	ge-boren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE.
136.	64(2)	1904	(42J)	1927 - 1944 (17J) verschiedene Diphenyl-basen,Tolidin,Benzidin, Aminocarbazol	1946 Blasenpapillomatose Cystitis LZ=19J	1947 Elektrokoagulation 1953 op.Entfernung des li. Harnleiters 1960 Blasenkarzinom 1962 + BK=Todesursache	
137.	(3)	1909	(55J)	1935 - 1940 (5J) Benzidin,Beta-Naphthyl-amin	1964 Karzinom d.re.Blasen-wand LZ=29J	1964 op.Entfernung mit Verpflanzung d.re.Harn-leiters,Rö-Tiefenbestrahl. 1965 + BK=Todesursache	100%
138.	(4)	1901	(63J)	1916 - 1918, 1919 - 1924 Beta-Napthylamin,Benzidin	1964 Blasenkarzinom LZ=48J	1965 Rezidiv,Strahlenther. 1966 Bauchhautmetastasen 1966 BK=Todesursache	100%
139.	(5)	1903	(61J)	1949 - 1964 (15J) Azurol,Aminophenolsulfo-säuren,Aminonaphthole	1964 Blasenpapillom LZ=15J		
140.	(6)	1893	(71J)	1921 - 1940 (19J) Benzidin, Rohxylidin	1964 Harnblasenpapillom LZ=43J	1964 Elektrokoagulation	
141.	(7)	1901	(31J)	1928 - 1941 (12.5J)(4J) Benzidin,Beta-Naphthyl-amin	1933 kirschgroßes Papillom der li. Blasenwand LZ=5J	1946 Rezidiv 1949 Blasenkarzinom 1957 Lungenmetastasen 1964 + BK=Todesursache	
142.	(8)	1902	(58J)	1922 - 1937 (19J) Beta-Nahpthylamin	1960 Blasenpapillome Papanicolaou Kl. IV-V LZ=38J	1960 Elektrokoagulation 1967 + BK=Todesursache	20%
143.	(9)	1908	(55J	1934 - 1944 (10J) Beta-Naphthylamin	1963 2 kirschgroße gestielte Papillome der re.Blasenwand LZ=29J	1965 Rezidiv,maligne Entartung 1969 + BK=Todesursache Obd.papillär u.infiltr.wachsen-des Übergangszellkarzinom der Harnblase im Mesenterium,Um-mauerung d.Beckenorgane,Ein-engung bd.Harnleitermündungen Tumorkachexie	

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	ge-boren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
144.	64(10)	1905	(59J)	1926 - 1929 (3J) Benzidin	1964 breiter flacher Tumor des Blasenbodens LZ=38J	1964 Blasenkarzinom 1965 + BK=Todesursache	100%
145.	65(1)	1904	(43J)	1935 - 1940 (5J) Beta-Naphthylamin	1947 Blasenpapillome LZ=12J	1948 Rezidiv,Elektrokoag. 1949 2.Rezidiv,1950 3.Rez., 1952 Papillomrezidive 1953 Papillomrezidive,Elektrokoagulation, Cystitis 1962 erneutes Papillomrezidiv,Elektrokoagulation	45%
146.	(2)	1921	(43J)	1948 - 1965 (17J) verschiedene Diphenylbasen	1964 Blasenpapillom Papanicolaou Kl.IV LZ=16J		
147.	(3)	1912	(53J)	1954 - 1965 (11J) Benzidin	1965 Blasenpapillomatose Papanicolaou Kl. IV-V LZ=11J	1975 Plattenepithelkarzinom der Blase.Ausgedehnte Metastasen im Beckenbereich 1976 + postoperativ BK=Todesursache	100%
148.	(4)	1905	(60J)	1945 - 1950 (5J) Beta-Naphthylamin,Anilin o,m,p-Toluidin p-Chloranilin	1965 Papillom des rechten Ostiums LZ=20J		40%
149.	(5)	1903	(58J)	1924 - 1961 (37J) Steinkohlenteer Braunkohlenteer	1961 Blasenpapillome re. Blasenwand LZ=37J	1961 Elektrokoagulation 1964 Papillomrezidiv 1965 Papillomrezidiv Blasenhinterwand und Blasenausgang	
150.	(6)	1902	(61J)	1921 - 1963 (15J) Steinkohlenrohteer,Aufarbeitung,Spaltprodukte des Rohteers (Arbeiten in einer Versuchsanlage)	1963 Blasenkarzinom linksseit.Nierenbeckenkarzinom LZ=42J	1963 Nephrektomie 1965 massive Lungenmetastasen 1965 + BK=Todesursache	

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	ge-boren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE.
151.	65(7)	1906	(58J)	1933 - 1964 (31J) Benzidin	1964 Blasenkarzinom LZ=31J	1964 Adenokarzinom des Magens Op.n.Billroth II 1966 Blasenkarzinomrezidiv Elektroresektion 1968 + BK=Todesursache	25%
152.	(8)	1903	(56J)	1927 - 1944 (17J) Steinkohlenteerverwertung Steinkohlenpech(dämpfe) Kresol, Benzol	1959 haselnußgroßes Papillom der hinteren Blasenwand LZ=32J	1959 Elektrokoagulation 1960 Papillom unterhalb des re.Ostiums 1962,1963,1964 und 1965 Papillomrezidive Elektrokoagulation	
153.	(9)	1904	(61J)	1929 - 1956 (27J) Anilin, Alpha- u. Beta-Naphthylamin, o,p-Toluidin Diäthylamin	1965 Blasenpapillom LZ=36J	1965 Elektrokoagulation	30%
154.	(10)	1915	(50J)	1950 - 1965 (15J) Benzidin	1965 Blasenpapillomatose LZ=15J	1965 Elektroresektion 1970 Rezidive 1972 + BK=Todesursache	
155.	66(1)	1898	(68J)	1922 - 1924 (2J) Alpha-Naphthylamin,Anilin o-Toluidin	1966 Flaches Papillom der rechten unteren Blasenwand LZ=44J	1960 Elektrokoagulation	20%
156.	(2)	11912	(52J)	1927 - 1932 (5J) Diphenylen, 2-Amino-carbazol	1964 breitbasig aufsitzendes Blasenpapillom LZ=37J	1964 Elektrokoagulation	30%
157.	(3)	1888	(78J)	1948 - 1960(12J) Benzidin	1966 Blasenkarzinom LZ=18J	1966 Elektrokoagulation 1972 + BK=Todesursache	30%
158.	67(1)	1895	(72)	1923, 1928 - 1939 (11J3M) Beta-Naphthylamin,Anilin	1967 walnußgroßes gestieltes Papillom der re.vorderen Blasenwand LZ=44J	1967 Elektrokoagulation	30%

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	ge-boren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
159.	67(2)	1912	(54J)	1935 - 1966 (31J) Benzidin	1966 Übergangszellkarzinom der Blase LZ=31J	1967 Entfernung über suprapubischen Schnitt	20%
160.	(3)	1901	(65J)	1929 - 1966 (37J) 4-Amidophenyl,p-Anisidin Chloranilin,Toluidin Tetrahydro-beta-naphthyl-amin	1966 ausgedehntes Karzinom der Harnblase und des Nierenbeckens LZ=37J	1967 + BK=Todesursache	100%
161.	(4)	1906	(60J)	1928 - 1929 (1J 3 Mon) Benzidin	1966 multiple Blasenpapillome LZ=38J	1966 Elektrokoagulation 1966 + BK nicht Todesurs.	
162.	(5)	1893	(47J)	1919 - 1959 (40J) Steinkohlenteerdestill.	1966 Harnblasenkarzinom LZ=47J	1967 + an Herzinfarkt	
163.	(6)	1917	(49J)	1953 - 1967 (14J) Aufkochen von Anilinfarben	1966 Harnblasenpapillom LZ=13J	bis 1967 5 Rezidive Elektrokoagulation	20%
164.	(7)	1913	(54J)	1927 - 1940, 1947 - 1967 (40J) Beta-Naphthylamin, Anilin,Benzidinsulfat	1967 multiple Papillome d. re.Harnleitermündung sowie d.re.Blasenwand Papanicolaou Kl.IV LZ=40J	1967 Elektrokoagulation	
165.	(8)	1902	(64J)	1920 - 1928 (18J) Beta-Naphthylamin, Benzidin	1967 gestieltes Papillom der re. Uretherfalte LZ=47J	1967 Elektrokoagulation	
166.	(9)	1906	(62J)	1924 - 1929, 1930 - 1943 1945 - 1949 (22J) Beta-Naphthylamin Benzidin	1967 2 kirschgroße Papillome der li.Blasenwand und des Blasenbodens LZ=43J	1967 Elektrokoagulation	
167.	(10)	1901	(65J)	1919 - 1924 (10,5J) Anilin,Toluidin,4-Amino-diphenyl	1966 himbeergroßes gestieltes Papillom des Blasenbodens LZ=47J	1966 Elektrokoagulation 1969 + BK nicht Todesurs.	

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	geboren	Alter im Jahr d. Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
168.	67(11)	1903	(64J)	1922 - 1939 (17J) Farbstoffsynthese, Anthrachinon, Naphthol-AS-Farbstoff (Laborant)	1967 walnußgroßes gestieltes Papillom der li. Blasenwand LZ=45J	1967 Elektrokoagulation 1971 + BK nicht Todesurs.	
169.	68(1)	1904	(63J)	1937 - 1941 (4J) Aminonaphtholäthyl p-Nitrodiphenyl	1967 zunächst kirschgroßes, dann invasiv werdendes in- LZ=30J	1967 Uretherverpflanzung 1968 + BK=Todesursache	
170.	(2)	1905	(63J)	1934 - 1940 (14J) Benzidin, Anilin, m-Toluylendiamin u.a.aromat.Amine	1968 erbsgroßes gestieltes Papillom hinter der li. Harnleitermündung LZ=34J	1968 Elektrokoagulation	
171.	(3)	1903	(65J)	1922 - 1926, 1933 - 1934 (5J) Beta-Napthylamin	1968 2 haselnußgroße Papillome der li. hinteren Blasenwand. LZ=46J	1968 Elektrokoagulation Cystitis	25%
172.	(4)	1929	(39J)	1945 - 1968 (23J) Anilin, Benzidin, Beta-Naphthylamin, Diphenylamin Äthyl-beta-Naphthylamin	1968 rechtsseitiges Uretherpapillom LZ=23J	1968 Resektion mit Uretherverpflanzung	
173.	(5)	1906	(62J)	1937 - 1940, 1949 - 1967 (21J) Beta-Naphthylamin Benzidin	1968 Papillom der re. Harnleitermündung LZ= 31J	1968 Elektrokoagulation	
174.	(6)	1903	(65J)	1930 - 1942 (12J) Beta-Naphthylamin	1968 großer zottiger Blasenkrebs der li.Wand LZ=38J	1969 + BK=Todesursache	100%
175.	69(1)	1912	(56J)	1933 - 1937 (4J) Benzidin, Dianisidin	1968 großes Blasenbodenkarzinom LZ=35J	1969 + BK=Todesursache	10(
176.	(2)	1895	(74J)	1915 - 1937 (19J) Beta-Naphthyl, Alpha-Naphthylamin, Benzidin	1969 Papillomrasen am Blasenboden LZ=54J	1969 + BK=Todesursache	

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	ge-boren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
177.	69(3)	1904	(64J)	1932 - 1969 (37J) Beta-Naphthylamin	1968 gestieltes pflaumengr. Transitionalzellkarzinom über dem re. Ostium LZ=36J	1968 Elektrokoagulation	20%
178.	(4)	1906	(63)	1933 - 1940 (7J) Beta-Naphthylamin,Toluidin Trichlortriphenylmethan	1969 Pflaumengroßes Blasen-karzinom	1969 Elektroresektion,Tele-kobaltbestrahlung 1979 + BK=Todesursache	
179.	(5)	1906	(63J)	1931 - 1938 (7J) Beta-Naphthylamin	1969 Blasenkrebs Papanicolaou Kl. IV LZ=38J	Elektrokoagulation	
180.	(6)	1912	(55J)	1954 - 1969 (15J) Benzidin und seine Derivate	1967 papillomverdächtige Schleimhautveränderungen oberhalb d.li.Ostiums LZ=13J	1969 histologisch unspezi-fische Schleimhautveränd. Cystitis follicularis	20%
181.	(7)	1908	(61J)	1936 - 1954 (18J) Benzidin	1969 solider kirschgroßer Tumor des Blasendachs LZ=33J	1969 histol.wenig diffe-renziertes Karzinom,Op. 1970 + BK=Todesursache Durchbruch d.Blasenkarzinoms in den Mastdarm	100%
182.	70(1)	1911	(58J)	1933 - 1935 (2J) Beta-Naphthylamin	1969 erbsgr.Harnblasen-papillom oberh.d.re.Ostiums Papanicolaou Kl.IV LZ=36J	Elektrokoagulation 1969 + BK nicht Todesurs.	
183.	(2)	1913	(56J)	1954 - 1956 (2J) Benzidin	1969 Cystitis follicularis erbsgroßes Papillom der li. Blasenwand LZ=15J	1969 Exsection und Elektrokoagulation	20%
184.	71(1)	1912	(59J)	1957 - 1971 (14J,4Mon) Benzidin	1971 paranußgroßes Papillom des li.Ostiums. 2 bohnengr. Papillome re. Ostium sowie einige kleine traubenkorn-große Papillome LZ=14J	1971 endovesikale Zerstörung der Papillome	

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	ge-boren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
185.	71(2)	1908	(63J)	1954 - 1955 (1J) Benzidin	1971 ausgedehntes Karzinom des Blasendaches LZ=17J	1971 + BK=Todesursache	100%
186.	(3)	1922	(42J)	1944 - 1945, 1951 - 1958 (9J 11Mon) Alpha- u.Beta-Naphthylamin,Chlortoluidin Anilin	1964 Blasenpapillom LZ=20J	1965 Papillomrezidiv 1969 erneutes Rezidiv 1969 + postoperativ an Nierenversagen BK=Todesursache	100%
187.	(4)	1910	(58J)	1951 - 1966 (15J) 4-Amonidiphenyl o-Toluidin p-Nitranilin	1968 1 kirschgroßes sowie mehrere kleine Blasen-papillome LZ=17J	1968 Elektroresektion 1970 Papillomrezidiv Elektrokoagulation	20%
188.	72(1)	1903	(67J)	1922 - 1924, 1927 - 1929 1930 - 1948 (39,5 J) Anilin,Diphenylamin,Beta-Naphthylamin,Benzidin	1970 inoperables Harnblasenkarzinom LZ=48J	1970 nicht zu stillende Blutungen,Tumorkachexie 1970 + BK=Todesursache	100%
189.	(2)	1898	(73J)	1916 - 1945 (29J) verschiedene Diphenylbasen	1971 infiltrierend wachsendes solides Harnblasenkarz. LZ=55J	1972 Telekobaltbestrahlung Metastasierung, Ikterus 1972 + BK=Todesursache	
190.	(3)	1905	(67J)	1943 - 1945, 1946 - 1951 Benzidin	1972 inoperables großes Blasenkarzinom LZ=19J	1972 + BK=Todesursache	100%
191.	(4)	1899	(72J)	1922 - 1934 (12J) Benzidin, Alpha- und Beta-Naphthylamin	1971 rezidivierendes Harnblasenkarzinom LZ=49J	1973 + inoperabler Tumor BK=Todesursache	
192.	(5)	1910	(62J)	1948 - 1950 (1J 10Mon) Beta-Naphthylamin und Benzidin,Farbstoffe und ihre Zwischenprodukte	1972 knapp walnußgroßer gestielter Tumor oberh.der re. Harnleitermündung.Hist.: Papilläres Transitionalzell-karzinom der Blase LZ=24J	1972 Elektroresektion Rö-Bestrahlung insg.5000R	

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	ge-boren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
193.	73(1)	1913	(57J)	1955 - 1970 (15J) Methamin,Tolamin,Kresidin o-Phenitidin,Toluidin	1970 Papillom 1971 Karzinom LZ=15J	wahrscheinlich Metastasen im Bauchraum 1973 + Tumorkachexie,Pyelonephritis	20% 100%
194.	(2)	1906	(55J)	1947 - 1949 (2,5J) als Gummierer, Beta-Naphthylamin,Benzidin	1961, 1963, 1968 Blasenpapillom LZ=14J	1970 Plattenepithelkarzinom mit Metastasen in Lymphknoten u.Nebennieren 1972 Adenomyomatose d.Prostata 1972 + Blutsturz	20%
195.	(3)	1929	(44J)	1963 - 1971 (8J) Benzidin	1973 Tumor am linken Harnblasenostium LZ=10J	1973 lymphoepitheliales Karzinom am Epipharynx	100%
196.	(4)	1900	(71J)	1952 - 1961 (9J) Beta-Naphthylamin,Benzidin	1971 Nierenbeckentumor 1971 Blasentumor LZ=19J	1973 + Tumorkachexie	
197.	(5)	1910	(63J)	1948 - 1973 (24J) Benzidin	1973 Papillomatose LZ=25J		20%
198.	(6)	1905	(30J)	1926 - 1927 (7Mon) Anilin,Toluidin, Grünbetrieb	1956 Papillom 1964 Karzinom LZ=30J	1963 Bronchialkarzinom (Narben-Ca) 1973 + Tumorkachexie	50%
199.	(7)	1906	(66J)	1950 - 1963 (13J) Beta-Naphthylamin,Benzidin	1972 Übergangskarzinom LZ=22J	1973 + Tumorkachexie	100%
200.	(8)	1091	(68J)	1922 - 1945 (23J) Vakuumtrocknerei,Verunreinigung d.Beta-Naphthylamin u.Benzidin möglich.	1969 Blasenkarzinom LZ=47J	1969 Cystektomie,Nephrektomie li. 1973 + Cystopyelonephritis	80%
201.	(9)	1896	(76J)	1933 - 1961(28J) Küfer, z.T.Benzidin	1972 Papillom LZ=39J	1973 + Urämie	20%

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	ge-boren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Erkserkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
202.	74(1)	1925	(48J)	1941 - 1943, 1947 - 1948 Textilfärber in Sachsen Kontakt mit Helidonfarbstoffen u.noch staubenden Benzidinfarbstoffen	1973 papillärer Krebs am Blasenausgang LZ=32J	Operation, 1974 Rezidiv,Tiefenbestrahl.	30%
203.	(2)	1908	(62J)	1964 - 1971 (7J) Benzidin und Dichlorbenzidin, Diphenylbasen	1970 Blutung 1973 walnußgroßes undifferenziertes Karzinom oberh. d.re.Ostiums auf Uretherleiste LZ=5J	1973 Operation,Tiefenbestrahlung	35%
204.	(3)	1924	(49J)	1964 - 1971 (7J) Benzidin u.Dichlorbenzidin (Diphenylbasen)	1973 Transitionalzellkarzinom LZ=9J	1973 Elektrokoagulation	20%
205.	(4)	1901	(71J)	1948 - 1966 (18J) Benzidin, Diphenylbasen	1972 Blasenblutung,Papillom 1973 Harnleitertumor re. LZ=24J	1973 Teilresektion	25%
206.	(5)	1914	(60J)	1954 - 1957 (3J) Benzidin, Aufarbeitung von Diphenylbasen	1974 Blasenpapillom LZ=20J	1974 4 endovesikale Op. 1974 Metastasen in d.Lunge	100%
207.	(6)	1903	(66J)	1922 - 1926 (4J) Anisidin,p-Chloranilin sonstige aromatische Amine	1969 mult.Blasenpapillom LZ=47J	1970 Elektrokoagulation mult.Blasendivertikel mit Karzinom 1971 solider Tumor der re.u. li.Blasenseite, li.Niere entfernt, 1972 Tod durch Blasentumor	100%
208.	(7)	1894	(50J)	1935 - 1965 (30J) Walzentrocknerei versch.aromat.Amine	1946 Blasentumor(Papillom) LZ=11J	1948 Rezidive,Operation 1974 + d.Herzinsuffizienz nach Infarkt	35%

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	ge-boren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
209.	75(1)	1910	(30J)	unbekannt Chemiearbeiter	1946 Blasenpapillom LZ=36J	1946 Elektrokoagulation 1970,71,72 Papillomrezidive 1972 Nierentumor li. 1973 Nephrektomie li.nach Tiefenbestrahlung 1974 Nierenbeckentumor re. Mediastinalmetastase re. 1974 + Urämie	100%
210.	(2)	1904	(68J)	1950 - 1969 (19J) Benzidin	1972 Blasenpapillom LZ=22J	1972 Elektrokoagulation 1974 Harnblasenkarzinom u. Telekobaltbestrahlung.Ileozökallymphknotenmetastasen. 1974 + Urämie infolge Harnwegsinfektion	40%
211.	(3)	1902	(47J)	1930 - 1935 (5J) Anilin,Beta-Naphthylamin	1949 2 Blasenpapillome LZ=19J	1949 Elektrokoagulation 1967 Papillomrezidiv und Pyelonephritis 1974 + akutes Herzversagen BK nicht Todesursache	20%
212.	(4)	1904	(70J)	1928 - 1939 (11J) Anilinfarbstoffe	1974 Transisionalzellpapillom der re. Blasenwand LZ=46J	1974 Elektrokoagulation 1975 weiterhin solider bis papillomatöser Tumor der re. Blasenwand	30%
213.	(5)	1900	(73J)	1940 - 1973 (33J) Naphthylamin,Benzidin	1973 Transitionalzellkarzinom d.Blasenausgangs LZ= 33J	1973 Telekobaltbestrahlung 1974 transvesikale Exstirpation des Tumors	60%
214.	(6)	1907	(67J)	1937 - 1941 (4J)	1974 walnußgroßes Transitionalzellpapillom der re. Blasenwand LZ=37J	1974 Telekobaltbestrahlung Operative Entfernung	30%
215.	(7)	1917	(58J)	1957 - 1971 (14J) Diphenylbasen,Benzidin	1975 mult.Blasenpapillome LZ=18J	1975 Elektrokoagulation	40%

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	ge-boren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
216.	75(8)	1908	(57J)	1948 - 1953 (5J) Benzidin	1965 mult.Harnblasenpapillome LZ=17J	1965 Elektrokoagulation mehrfache Rezidive 1975 + BK nicht Todesurs.	20%
217.	(9)	1914	(60J)	1954 - 1957 (3J) Benzidin	1974 maligner Blasentumor LZ=20J	Elektrokoagulation,Strahlen-therapie,zytostat.Behandl. 1974 Zweittumor in der Blase mit Lungenmetastasen 1974 + Tumorkachexie	100%
218.	(10)	1896	(78J)	1933 - 1969 (36J) Schreiner in der Farb-fabrikation, Beta-Naphthylamin,Benzidin	1974 kirschgr.atypisches Harnblasenpapillom LZ=41J	1974 Elektroresektion	
219.	76(1)	1901	(73J)	1929 - 1966 (37J) Beta-Naphthylamin	1974 Harnblasenkarzinom LZ=45J	1975 + Harnstauungsniere re. Funktionsausfall der li. Niere, Urämie	100%
220.	(2)	1898	(54J)	1924 - 1938 (14J) Beta-Naphthylamin, Benzidin	1952 Harnblasenpapillom LZ=28J	1965 und 1971 Papillomrezid. 1972 Harnblasenkarzinom 1974 Karzinomrezidiv,Leber-metastasen,LWS-Metastasen 1975 +	100%
221.	(3)	1906	(53J)	1937 - 1942 (5J) Beta-Naphthylamin	1959 Blasentumor,Karzinom LZ=22J	1973 Tumorrezidiv,Teleko-baltbestrahlung,Schrumpfblase 1975 + Herzinfarkt	100%
222.	(4)	1906	(70J)	1932 - 1933 (1J) Aromatische Amino-verbindungen	1975 Transitionalzellkarzi-nom der Blase LZ=44J		
223.	(5)	1903	(73J)	1927 - 1928 (1,5J) Beta-Napthylamin	1976 anaplastisches Transi-tionalzellkarzinom der Blase LZ=49J	Becken- u.LWS-Metastasen 1976 + Tumorkachexie	100%

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	geboren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
224.76	(6)	1917	(59)	1955-1965(10J) Benzidin	1976 Transitionalzellpapillom LZ=21J	Transurethrale Elektroresektion	
225.	(7)	1909	(67J)	1933,1953-1969 (16,5J) aromatische Amine	1976 Transitionalzellkarzinom der Blase LZ=43J	1976 Rezidiv, 2mal transurethrale Elektroresektion	
226.	(8)	1908	(66J)	1931-1944 (13J) aromatische Amine	1974 infiltrativ wachsendes Transitionalzellkarzinom der Blase LZ=43J	1975 Telekobaltbestrahlung.Disseminierte pulmonale Metastasierung, Siebbeintumor (Metastase) 2mal operativ entfernt 1975 + Blutverlust, cardialer Schock	100%
227.	(9)	1911	(63J)	1938-1971 (33J) Benzidin	1974 chronische unspezifisch-bullös follikuläre Cystitis mit einer papillären Hyperplasie (hist.Verdacht auf präcanceröse Veränderungen) LZ=36J		
228.	(10)	1908	(68J)	1935-1950 (15J) Benzidin	1976 Transitionalzellkarzinom der Blase LZ=41J	Harnwegsinfekt, kein Rezidiv, transurethrale Elektroresektion	
229.	(11)	1903	(72J)	1942-1967 (25J) Beta-Naphtylamin	1975 Harnblasenkarzinom LZ=33J	1976 Stumme Niere re. Operation. Harnstauungsniere links. Tod durch Herz- und Kreislaufversagen	100%
230.	(12)	1906	(70J)	1930-1942, 1945-1946(13J) Benzidin, Dichlorbenzidin	1949 Reizblase 1976 Transitionalzellkarzinom der Harnblase LZ=46J		
231.	(13)	1899	(77J)	1945-1964 (21J) Benzidin, Beta-Naphthylamin, 4-Aminodiphenyl	1976 papillärer Tumor und Papillomatose der Blase LZ=21J		

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	ge-boren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
232.	77(1)	1923	(53J)	1965-1976 (11J) Beta-Naphthylamin	1976 Blasenpapillom LZ=11 J	kein Rezidiv Transurethrale Elektro-resektion	
233.	(2)	1895	(81J)	1946-1961 (15J) Benzidin,Beta-Naphthyl-amin	1976 Harnblasenkarzinom LZ=30J	Transurethrale Elektro-resektion	
234.	(3)	1922	(54J)	1937-1952 ((15J) versch.aromat.Amine 1946-1947 (1J) Benzidin	1976 Follikuläre Cystitis (Praecancerose?) ohne ein-deutigen Tumornachweis LZ=39J		
235.	(4)	1899	(77J)	1948-1960 (12J) Phenyl - Alpha- und Beta-Naphthylamin Beta-Naphthylamin	1976 Blasenpapillom LZ=28J	operativ entfernt	
236.	(5)	1915	(61J)	seit 1965 (11J) 6-Amino-2-äthoxy-naphthalin	1976 atypisches Blasenpapillom LZ=11J		
237.	(6)	1900	(36J)	1921-1965 (44J) verschiedene aromat. Amine	1936 Blasenpapillom LZ=15J	1963 Papillomrezidiv hist. Verd. auf ein Plat-tenepithelkarzinom.Elektro-koagulation.Telekobaltbestr. 1973 Herzinfarkt. 1975 + nicht BK-bedingtes Herz-Kreislaufversagen	40%
238.	(7)	1922	(54J)	1951-1976 (25J) Anisidin,m-Toluylendiamin, Dimethylanilin,m-Chlor-anilin, o-Aminodiphenyl-äther	1976 papillöres Transitional-zellkarzinom der Blase LZ=54J	Transurethrale Elektro-resektion	

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	ge-boren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
239.	77(8)	1923	(54J)	1937-1966 (29J) Beta-Naphthylamin 6-Amino 2-äthoxy-naphthalin	1977 Blasenpapillom LZ=40J	transurethrale Elektro-resektion	
240.	(9)	1909	(68J)	1948-1965 (17J) Benzidin	1977 kleines Blasenpapillom LZ=29J		
241.	(10)	1911	(66J)	1937-1974 (37J) 6-Amino-2-äthoxy-naphthalin 1946-1967 (21J) Beta-Naphthylamin	1977 hochdifferenziertes Transitionalzellkarzinom der Harnblase LZ=40J	1977 Elektroresektion	
242.	(11)	1906	(70J)	1923-1931 (7,5 J) Beta-Naphthylamin Benzidin	1976 Blasenpapillom der li. Uretherleiste LZ=53J	1976 Elektrokoagulation	
243.	(12)	1930	(47J)	1946-1966 (20J) kanzerogene aromatische Amine	1977 Harnblasenkarzinom LZ=31J	1977 Elektroresektion	
244.	(13)	1911	(65J)	1939-1949 (10J) Beta-Naphthylamin	1976 Infiltrierend wachsendes Transitionalzellkarzinom der Blase LZ=37J	1977 Operative und strahlen-therapeutische Behandlung. Stumme Niere li.Abflußbehinderung der re. Niere. Urethersplintung. Ileus Anus praeter. Beiderseit. Stauungsniere.Tumor im Retroperinealraum 1977 + BK=Todesursache	100%

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	ge-boren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
245.78	(1)	1902	(70J)	19.5.1927-25.8.1967(40J) gesicherter Kontakt mit Beta-Naphthylamin.Gleichzeitig Möglichkeit des Kontaktes mit anderen aromatischen Aminen	1972 Miktionsbeschwerden LZ=45J	Sept.1974 Blasenpapillomatose,Elektrokoagulation. Dez.1974 infiltrierend wachsendes Übergangszellkarzinom der Blase. Elektroresektion Telekobaltbestrahlung.Vernarbung beider Harnleitermündungen.Rezid.Infektion der ableitenden Harnwege. 1977 + Tox.Kreislaufvers. inf.Infektion der Nieren u. Harnwege BK = Todesursache	50%
246.	(2)	1926	(44J)	1959-1970 (11J) m-Toluylendiamin,Metamin Tolamin,Toluidin	1970 Übergangszellkarzinom der Blase LZ=11J	1970 Elektrokoagulation Telekobaltbestrahlung 1971 Karzinomrezidiv,Elektrokoagulation,Cystektomie, rezid.Harnwegsinfekte 1978 + Leberkoma,Tumorkachexie	20%
247.	(3)	1906	(70J)	1936-1937,1946-1948(3J) Beta-Naphthylamin	1976 hochdifferenziertes papilläres Transitionalzellkarzinom d.re. Harnleiters LZ=40J	Nephrektomie,partielle Uretherektomie re.	50%
248.	(4)	1922	(55J)	1948-1955 (7J) Benzidinsulfat	1977 Transitionalzellpapillom der Blase LZ=29J	1977 Elektroresektion	
249.	(8)	1929	(48J)	1955-1957 (27) Beta-Naphthylamin	1977 Transitionalzellpapillom der Blase mit herdförmigem Übergang in ein hochdifferenziertes Transitionalzellkarzinom LZ=22J	1977 u.1978 multiple Papillomrezidive in der Blase Elektrokoagulation	50%

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	geboren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
250.	78(6)	1905	(64J)	1957-1970 (13J) Diäthylphenylamin	1969 Blasenpapillom LZ=12J	1969 Elektroresektion Telekobalt-Tiefenbestrahlung 1970 u. 1975 Papillomrezid. Elektrokoagulation 1976 Bronchialkarzinom 1978 + inf.Bronchialkarzinoms	
251.	(7)	1911	(61J)	1933-1935 (2J) Beta-Naphthylamin	1972 Übergangszellkarzinom der Blase LZ=39J	1972 Elektroresektion 1974 und 1976 Rezidive. Elektrokoagulation.Strahlentherapie.Stumme Niere re. 1976 + Kreislaufversagen	30%
252.	(8)	1905	(31J)	1925-1940 (15J) Steinkohlenteer	1976 Blasenkrebs LZ=36J	Elektroresektion,1976 Strahlentherapie, 1977 Op.Entfernung d.Harnblase u.Implantation beider Uretheren in das Sigma 1977 + Postoperativ,Herz-Kreislaufschwäche, BK=Todesursache	100%
253.	79(1)	1900	(78J)	1946-1951 (5J) 4-Aminodiphenyl	1978 hochdifferenziertes papilläres Transitionalzellkarzinom der Blase LZ=32J	Elektroresektion	30%
254.	(2)	1938	(40J)	1960-1962, 1965-1968 Beta-Naphthylamin 1965-1978 (15J) 6-Amino-2-Äthoxy-naphthalin	Mai 1978 hochdifferenziertes Transitionalzellkarzinom der Blase	Elektroresektion Telekobaltbestrahlung	z.Zt. noch nicht festgesetzt.
255.	(3)	1909	(69J)	1934-1938 (4J) Benzidin	1978 Harnblasenkarzinom LZ=44J	Elektrokoagulation	dto.
256.	(4)	1916	(59J)	1945-1951 (6J) Beta-Naphtylamin	1977 wenig differenziertes Transitionalzellkarzinom der Blase LZ= 32J	Elektroresektion Telekobaltbestrahlung	dto.

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (imJ)	ge-boren	Alter im Jahr der Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
257.	79(5)	1919	(55J)	1951-1952 (1J) Benzidin	1974 rezidiv.Papillomatose im Bereich d.Blasenausgangs u.in der prostat.Harnröhre Histol.: Ein stärker proliferierendes,teils auch atypisches Harnblasenpapillom LZ=23J	1974 Elektroresektion 1976 2 Rezidive Elektrokoagulation	25%
258.	(6)	1903	(75J)	1939-1949 (23J) Beta-Naphthylamin 1949-1962 Benzidin,o-Toluidin	1978 hochdifferenziertes papilläres Transitionalzellkarzinom der Blase LZ=39J	Transurethrale Elektroresektion	25%
259.	(7)	1906	(61J)	1928-1940 (12J) Anilin,Phenyldiamin, Anisidin,Toluidin u.a. aromatische Amine	1975 rechtsseit.Harnleiterpapillom u.Papillomatose der Blase LZ=47J	1975 rechtsseit.Nephrektomie mit Entfernung 2/3Harnleiters re.,Teilresektion der Blasenwand. Tod postop. ind.schweren cardiogenen Schocks.	100%
260.	(8)	1910	(61J)	1934-1939,1950-1971(26J) Benzidin,Dichlorbenzidin Dianisidin,Tolidin	1971 chron.unspezif.Veränd. d.Blasenschleimhaut im Bereich der Blasenhinterwand LZ=37J	1977 apoplekt.Insult.Anfang 1978 Harnleiterkarzinom li. unterhalb d.Harnleiterabgangs mit ausgedehnter Metastasierung der Lymphknoten.Op.Entfernung d.li.Niere u.d.li.Harnleiters.Perkutane Chordotomie. 30.7.78 + Herz-Kreislaufvers. b.frischer Lungenentzündung Tumorkachexie.BK = Todesurs.	50%
261.	(9)	1915	(64J)	1939,1948-1956 (8J) Beta-Naphthylamin	1979 infiltrierend in die Prostata einwachsendens Transitionalzellkarzinom der Blase LZ=40J	1979 Tumorresektion	z.Zt noch nicht festgesetzt
262.	(10)	1904	(75J)	1928-1935 (25J) 4-Amino-Diphenyl-Benzidin	1979 Transitionalzellpapillom der Harnblase LZ=51J	1979 Elektrokoagulation	dto.

Lfd. Nr.	Lfd. Nr. (im J)	ge-boren	Alter im Jahr d.Erkr.	Exposition	Ersterkrankung LZ=Latenzzeit	Verlauf	MdE
263.79	(11)	1912	(65J)	1928-1976 (48J) Benzidin, 4-Amino-Diphenyl 1939-1942 Beta-Naphthylamin	1978 Transitionalzellkarzinom der Harnblase LZ=50J	1978 Tumorresektion Telekobaltbestrahlung	z.Zt.noch nicht festgesetzt
264.	(12)	1932	(47J)	1951-1965 (19J) Meta-Chloranilin 1965-1970 Ortho-Phenylendiamin	1979 Invasives papilläres Übergangszellkarzinom der Harnblase LZ=28J	1979 Tumorresektion	40%
265.	(13)	1922	(57J)	1953-1979 (25J) Nitronaphthalin, 2-Nitronaphthalin	1979 Blasenpapillom LZ=26J	1979 Elektroresektion	z.Zt. noch nicht festgesetzt
266.	(14)	1898	(81J)	1913-1939 (26J) Benzidin, Beta-Naphthylamin	1979 Transitionalzellkarzinom der Harnblase LZ=66J	1979 Elektroresektion	20%

L e b e n s l a u f

Name: Johannes Karwaß

Geburtstag: 10. Dezember 1932

Geburtsort: Danzig

Eltern: Kaufmann Wladislaus Karwaß und seine Ehefrau Hedwig Karwaß geb. Draheim

Schulausbildung: 1939-45 Volksschule und Oberschule in Zoppot.

1945-51 Gymnasium in Gotenhafen-Adlerhorst, dort Abitur am 2.6.1951.

Studium: 1951-57 Medizinische Akademie in Danzig.

1957 Staatsexamen und Approbation.

Ärztliche Tätigkeit:

1958-59 Schularzt und praktischer Arzt in Zoppot.

1959-62 Praktischer Arzt und Notarzt in Danzig.

1962-63 Schiffsarzt in der Hochseefischerei.

1963-64 Praktischer Arzt und Notarzt in Danzig.

1965-70 Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik in Danzig.

1971-72 Chefarzt des Klinischen Laboratoriums der Medizinischen Poliklinik in Danzig-Oliva.

1972-74 Chefarzt des Klinischen Laboratoriums des Krankenhauses und der Poliklinik für Studenten in Danzig-Langfuhr.

Seit 1974 beim Staatlichen Gewerbearzt in Düsseldorf.

Ärztliche Weiterbildung: Seit 1965 Arzt für Allgemeinmedizin.

1968 Facharzt für Laboratoriumsmedizin.

1978 Arzt für Arbeitsmedizin.